

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Braun - Falco

Neurokutane Krankheiten unter besonderer Berücksichtigung der Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Kettner

aus Tübingen

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Dermatologischen Klinik und Poliklinik der Universität
München

Vorstand: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Braun-Falco

NEUROKUTANE KRANKHEITEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG
DER NEUROPATHIEN VOM ULZEROMUTILIERENDEN TYP

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
W o l f g a n g K e t t n e r
aus Tübingen
1987

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. G. Burg

.....

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dres. hc. O. Braun-
.....

Falco

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Frau Dr. D. Burg

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.03.1988

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Material und Methode	4
2.1 Eigene Untersuchungen	4
2.2 Literaturübersicht	13
3. Ergebnisse	15
3.1 Bureau-Barrière-Syndrom	15
3.1.1 Klinisches Bild	15
3.1.2 Epidemiologie, Alters- und Geschlechts- verteilung	16
3.1.3 Neurologische Befunde	18
3.1.4 Elektrophysiologische Befunde	21
3.1.5 Histopathologische Befunde	26
3.1.6 Symptomatik im zeitlichen Verlauf	26
3.2 Hereditäre sensorische Neuropathie (HSN)	28
3.2.1 Klinisches Bild	28
3.3 Ulzeromutilierende Akropathie bei Diabetes mellitus	31
3.3.1 Klinisches Bild	31
3.3.2 Epidemiologie, Alters- und Geschlechts- verteilung	31
3.3.3 Neurologische Befunde	32
3.3.4 Elektrophysiologische Befunde	33
3.4 Ulzeromutilierende Akropathie bei Diabetes mellitus und Alkoholismus	34
3.5 Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom portugiesischen Typ (Typ I Andrade)	35
4. Besprechung	37
4.1 Manifestationsformen der Acropathia ulcero- mutilans	39
4.1.1 Bureau-Barrière-Syndrom	39
4.1.2 Hereditäre sensorische Neuropathie	45

	Seite
4.1.2.1 Hereditäre sensorische Neuro- pathie Typ I Thévenard	47
4.1.2.2 Hereditäre sensorische Neuro- pathie Typ II	50
4.1.2.3 Hereditäre sensorische Neuro- pathie Typ III Riley-Day	51
4.1.2.4 Hereditäre sensorische Neuro- pathie Typ IV Swanson	52
4.1.3 Ulzeromutilierende Akropathie beim Diabetes mellitus	52
4.1.3.1 Klinisches Bild	53
4.1.3.2 Epidemiologie, Alters- und Geschlechtsverteilung	54
4.1.3.3 Neurologische Befunde	54
4.1.3.4 Elektrophysiologische Befunde	55
4.1.3.5 Histopathologische Befunde	56
4.1.3.6 Röntgenbefunde	57
4.1.4 Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom portugiesischen Typ (Typ I Andrade)	58
4.1.5 Ulzeromutilierende Akropathie bei Lepra	59
4.1.6 Ulzeromutilierende Akropathie bei Tabes	62
4.1.7 Ulzeromutilierende Akropathie bei seltenen Grunderkrankungen	63
4.1.7.1 Syringomyelie und Morvan-Syndrom	63
4.1.7.2 Neurale Muskelatrophie oder "peroneal muscular atrophy"	64
4.1.7.3 Trigemini-Syndrom	64
4.1.7.4 Andere seltene Syndrome	65
4.2 Differentialdiagnose der Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ	66
4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung	66
4.2.2 Ursachenspektrum der ulzeromutilierenden Neuropathien	69
4.2.3 Dermatologische Befunde	71
4.2.4 Neurologische Befunde	72
4.2.5 Elektrophysiologische Befunde	74
4.2.6 Histopathologische Befunde	77
4.2.7 Röntgen- und Szintigraphiebefunde	80

	Seite
4.3 Ätiopathogenese der Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ	84
4.3.1 Die Schutzfunktion des sensiblen Nervensystems	85
4.3.2 Die neurovaskuläre oder Sympathikus-Theorie	88
4.3.3 Die "trophische" Funktion der Nerven	94
4.3.4 Die genetische Theorie	97
4.4 Symptomatik im zeitlichen Verlauf und Therapie	101
5. Schlußfolgerung	104
6. Zusammenfassung	106
7. Literaturverzeichnis	111
8. Danksagung	
9. Lebenslauf	

1. Einleitung

Im Dienste der Umweltanpassung des Organismus, seiner Immunität und der Thermoregulation bilden Haut und Nervensystem eine funktionelle und strukturelle Einheit, die bereits in ihrem gemeinsamen entwicklungsgeschichtlichen Ursprung, dem Ekto-derm, angelegt ist.

Durch embryonale Entwicklungsstörungen können Veränderungen an beiden Organsystemen entstehen wie bei den Dysraphien oder den Phakomatosen (172, 173).

Nach Abschluß der Reifungsphase können Störungen innerhalb des zentralen oder peripheren Nervensystems sekundär zu Hautläsionen führen. Diesen **"neurokutanen Erkrankungen"** gilt das besondere Interesse der vorliegenden Arbeit.

Simultane Schädigungen von Haut- und Nervengewebe durch exogene Noxen oder primäre Hautaffektionen mit Übergreifen auf das Nervensystem bleiben hier unberücksichtigt (190, 259).

Als Inbegriff einer neurogenen Dermatoze gilt das Fußsohlengeschwür oder "malum perforans pedis". Seit seiner Beschreibung durch LEPLAT 1846 (154), NELATON 1852 (174) und VESIGNE 1852 (266) imponiert das "mal perforant du pied" durch seinen besonderen klinischen Charakter und seine rätselhafte Pathogenese als eine "affection singulière" (175). Vor 125 Jahren veranlaßte es SAMUEL (215) zur Hypothesenbildung von der Existenz besonderer "trophischer" Nerven und DÖRING 1948 (81) zu seinen "Trophikstudien".

1942 gelang THEVENARD (257) die Abgrenzung des Plantarulkus von der Syringomyelie, 1951 DENNY-BROWN (76), 1953 VAN BOGAERT (35) und THEVENARD (258) der anatomisch-histologische Nachweis einer Läsion des peripheren sensorischen Nervensystems als Ursache der Dermatoze.

Gegenüber der hereditären Form grenzten BUREAU und BARRIERE 1954 und 1955 die "acropathie ulcéro-mutilante" (AUM) als eine sporadisch auftretende Form ab, die seither unter der Bezeichnung "Bureau-Barrière-Syndrom" in die Literatur eingegangen ist (51, 52, 54, 57, 58).

Ulzeromutilierende Erkrankungen der Extremitäten wurden seit 1846 von zahlreichen Autoren unter verschiedenartigen Bezeichnungen wie Akroosteolyse, Akroosteopathie, acrodystrophic neuropathy, trophic ulcer, malum perforans, Trophoneurose und andere mehr beschrieben (130, 176, 186, 241, 254). Einem Vorschlag von PARTSCH folgend (189) soll hier die Bezeichnung "Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ" übernommen werden, weil sie die wesentlichen Kennzeichen des Syndroms enthält.

Das klinische Bild ist durch vermehrte oder fehlende Schweißsekretion, Ödem, Hyperämie und trophische Hautveränderungen der Füße und durch tiefe, wie ausgestanzte, meist schmerzlose Geschwüre der Fußsohle gekennzeichnet, in fortgeschrittenen Fällen durch mutilierende Knochen- und Gelenkdestruktionen der Zehen und der Vorfußregion.

Nur bei der Syringomyelie sind stattdessen Finger und Hände, bei der hereditären sensorischen Neuropathie Typ II sowohl obere wie untere Extremitäten befallen.

Bei sorgfältiger Untersuchung sind immer symmetrische distal akzentuierte Sensibilitätsstörungen vom Typ der dissoziierten Empfindungsstörung nachweisbar und als Ausdruck der zugrundeliegenden Neuropathie anzusehen.

Obwohl der Dermatoze ursächlich ganz verschiedenartige Erkrankungen zugrundeliegen wie die Syringomyelie, Tabes dorsalis, Lepra, Amyloidose, Diabetes mellitus, Alkoholismus, hereditäre sensorische Neuropathie und andere, handelt es sich um ein identisches klinisches Syndrom (163, 189) mit charakteristischen Symptomen, typischem Verlauf und einer gemeinsamen pathogenetischen Endstrecke.

Durch die geringe Bekanntheit des Symptomenkomplexes wird die Abgrenzung gegenüber der viel häufiger vorkommenden arteriellen Gangrän oder dem Ulcus cruris varicosum oft versäumt, obwohl die Diagnose anhand der Leitsymptome leicht gestellt werden könnte.

Darüber hinaus bestehen keine einheitlichen Vorstellungen darüber, welche pathogenetischen Mechanismen letztendlich für die dermatologische Manifestation der Erkrankung ausschlaggebend sind.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, die Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ in ihrem klinischen Bild, ihrem Verlauf, ihrer pathologischen Anatomie und Elektrodiagnostik vorzustellen und dabei eigene Beobachtungen den Beschreibungen aus der Literatur gegenüberzustellen.

In der **"Besprechung"** soll eine differentialdiagnostische Übersicht über die neurokutanen Krankheitsbilder gegeben und anschließend der Versuch unternommen werden, aus der Gesamtheit der Informationen ätiopathogenetische Hypothesen abzuleiten.

Dabei soll vor allem diskutiert werden, inwieweit dem sensiblen Nervensystem nur protektive oder auch "trophische" Funktionen zukommen, welche Rolle das autonome Nervensystem spielt und in welchem Ausmaß hereditäre und akzidentelle Dispositionsfaktoren wirksam werden.

Aus den gewonnenen Ergebnissen sollen abschließend prognostische und therapeutische Schlußfolgerungen gezogen werden.



2. Material und Methode

2.1 Eigene Untersuchungen

37 Patienten mit Akrophia ulcero - mutilans (AUM) kamen in der Zeit vom August 1980 bis zum März 1984 am Friedrich Baur Institut der Medizinischen Universitäts-Klinik Innenstadt und an der Dermatologischen Klinik der Ludwig Maximilians-Universität München zur Beobachtung.

Die Diagnose wurde aus den Kardinalsymptomen einer distal-symmetrischen sensorischen Neuropathie in Verbindung mit indolenten penetrierenden Plantarulzera gestellt. Ätiologisch ließen sich verschiedene Grundkrankheiten unterscheiden, von denen dem chronischen Alkoholismus(= Bureau-Barrière-Syndrom) und dem Diabetes mellitus die größte Bedeutung zukamen.

Das durchschnittliche Alter der Bureau-Barrière-Patienten zum Zeitpunkt des Auftretens von Sohlengeschwüren betrug 51 Jahre, das der Diabetiker 53 Jahre.

Während in der Diabetes-Gruppe eine ausgewogene Geschlechtsverteilung von 1:1 vorgefunden wurde, waren in der Bureau-Barrière-Gruppe ausschließlich Männer betroffen.

Tabelle 1

Übersicht über die eigenen Patienten (n = 37).

Grundkrankheit	Zahl der Patienten	Anteil in %	Geschlecht ♀:♂	Mittl. Alter in Jahren
Chronischer Alko- holismus = Bureau- Barrière-Syndrom	21	57	0:1	51
Diabetes mellitus	8	22	1:1	56
Diabetes mellitus und chronischer Alkoholismus	5	13	0:1	48
Hereditäre sensori- sche Neuropathie Typ I	2	5	1:1	46
Amyloidose Typ Andrade	1	3	0:1	38

Die ambulante klinisch-neurologische Untersuchung am Friedrich Baur Institut umfaßte neben der Anamneseerhebung und der Frage nach subjektiven Symptomen wie Schmerzen und Parästhesien eine sorgfältige Prüfung der Oberflächensensibilität in ihren Modalitäten Berührung, Schmerz und Temperatur, der Tiefensensibilität durch Untersuchung des Bewegungs- und Lagesinnes und des Vibrationsempfindens.

Ausfälle von Muskeleigenreflexen wurden registriert. Umschriebene vegetative Fehlfunktionen zeigten sich in Form von gesteigerter oder fehlender Schweißsekretion, von Rötung und Überwärmung der Füße durch Hyperämie sowie von trophischen

Veränderungen der Haut wie Schwielen, Atrophie, Ödem und Störungen des Haar- und Nagelwachstums. Nach Paresen und Muskelatrophien als Zeichen einer Beteiligung des motorischen Systems wurde gesucht.

Bei der klinisch-dermatologischen Untersuchungen galt das Interesse besonders den lokalen Hautveränderungen, also den Hyperkeratosen, Blasen und Ulzerationen an Zehen und Fußsohle sowie deren Therapie, die zum Teil stationär durchgeführt wurde.

Die Elektrodiagnostik an den unteren Extremitäten bestand aus der Elektromyographie (EMG) des Musculus extensor digitorum brevis und des Musculus tibialis anterior und aus der Bestimmung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG) des Nervus peroneus (199, 248).

Das sensible Aktionspotential (SAP) des Nervus suralis war in der Regel so hochgradig vermindert oder aufgehoben, daß eine Bestimmung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit an den unteren Extremitäten nicht durchführbar war.

An den oberen Extremitäten wurden die antidrom evozierten Aktionspotentiale vom Fingernerven mittels zweier Nadelelektroden am 2. Finger und Oberflächen Elektroden zur Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk abgeleitet und die Höhe der Amplituden bestimmt. Außerdem wurde antidrom die distale sensible NLG des Nervus medianus gemessen (50, 59, 65, 148, 232, 252). Die Methode ist in Abbildung 1 dargestellt.

In Einzelfällen wurden licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen von Muskelbiopsien*, lichtmikroskopische** und elektronenmikroskopische*** Beurteilungen von Nervenbiopsien angefertigt.

- *) Prof. Dr. med. D. Pongratz
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München
Ziemssenstraße 1, 8000 München 2
- **) Dr. med. E. Rothemund
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2, 8000 München 40
- ***) Dr. med. A. P. Anzil
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2, 8000 München 40

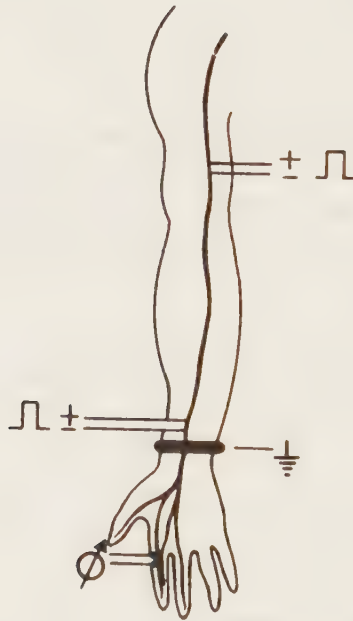


Abb. 1: Antidrome Ableitung sensibler Potentiale
des Nervus medianus.



Abb. 2: Antidrom evoziertes sensibles Aktionspotential des Nervus medianus (D II) einer gesunden Kontrollperson.

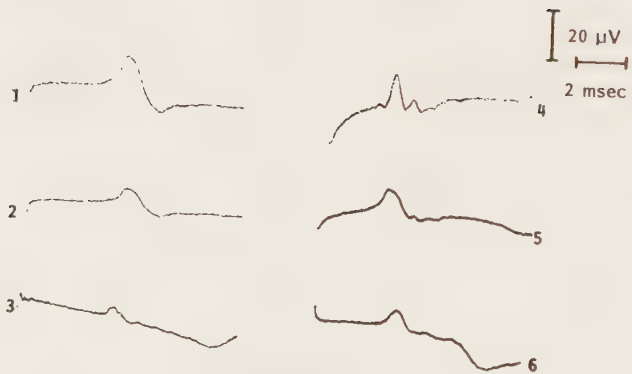


Abb. 3: Antidrom evozierte sensible Aktionspotentiale des Nervus medianus (D II) bei 6 Patienten mit Bureau-Barrière-Syndrom.

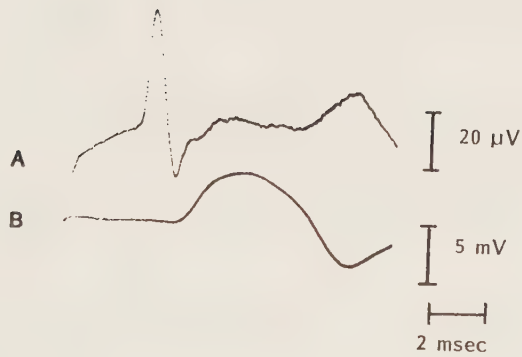


Abb. 4: Registrierung

- A eines antidrom evozierten sensiblen Aktionspotentials (D II)
- B eines motorischen Thenarpotentials bei Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk einer gesunden Kontrollperson.



Abb. 5: Registrierung

- A eines antidrom evozierten sensiblen Aktionspotentials (D II)
- B eines motorischen Thenarpotentials bei Stimulation des Nervus medianus am Handgelenk bei einem Patienten mit **Bureau-Barrière-Syndrom**.

2.2 Literaturübersicht

Zum Vergleich mit den eigenen Untersuchungsergebnissen wurden 400 Fallbeschreibungen aus 18 Publikationen von 1942 (THEVENARD) bis 1982 (MICHEL und HORNSTEIN) zu einem Kollektiv zusammengestellt. Um die mehrfache Erfassung von Patienten auszuschließen, wurde jeweils nur 1 Publikation aus den Dermatologischen Universitätskliniken berücksichtigt (3 + 4, 12, 62, 68, 74, 76, 84, 114, 128, 163, 189, 206, 213, 219, 255, 256, 257, 275). Die Resultate der Auswertung werden im folgenden unter der Bezeichnung "Literatur-Kollektiv" angeführt.

Beziehungen zwischen Nervensystem und Haut haben das Interesse zahlreicher Autoren angeregt und zur Abfassung von Einzelpublikationen (7, 8, 11, 41, 59, 153, 180, 182), von Übersichtsarbeiten (81, 82, 95, 96, 99, 100, 190, 260) und Lehrbuch- bzw. Handbuchartikeln (1, 31, 38, 42, 87, 106, 107, 168, 208, 230, 232, 234, 259) angeregt.

Embryologische (43, 45, 47, 155, 192, 193, 242), anatomische (20, 29, 39, 44, 46, 77, 79, 116, 119, 121, 129, 142, 150, 166, 167, 170, 181, 182, 209, 221, 227, 230, 244, 245, 246, 249, 250, 251, 276), physiologische (60, 67, 98, 103, 111, 112, 117, 120, 122, 123, 124, 132, 171, 222, 236, 277) und biochemische (126, 159, 185) Forschungsergebnisse sind die Voraussetzung zum Verständnis der Kausalgenese neurokutaner Erkrankungen.

Hautveränderungen als Folge von Verletzungen des Gehirns, des Rückenmarks oder von peripheren Nerven sind seit 1860 (215) besonders als Kriegsfolgen in großer Zahl beobachtet und beschrieben worden (33, 75, 99, 118, 125, 170, 230).

Ulzeromutilierende Veränderungen der Füße sind seit den Erstbeschreibungen (154, 174, 175, 266) in ihrer hereditären Form bekannt, seit 1890 durch die Untersuchungen GASQUEL's (104)

auch als symptomatische Formen. Mangels autoptischer Befunde blieb die periphere Neuropathie als die zugrundeliegende Krankheitsursache ein Jahrhundert lang unaufgeklärt (229).

Breiten Raum nahm stattdessen die Vorstellung von einer lumbosakralen Syringomyelie ein, deren Nachweis allerdings nie geführt wurde (34, 48, 195). Andere Autoren (88, 133, 229) bevorzugten die am Anfang des Jahrhunderts entstandene Hypothese von der Myelodysplasie nach FUCHS oder vom Status dysraphicus nach BREMER als pathophysiologische Vorstellung (Literatur bei 257).

GÖBELL und RUNGE (109, 110) erstellten 1917 ein eigenständiges Krankheitsbild, die "Familiäre Trophoneurose".

Erst die kritische Analyse der bis dahin veröffentlichten Falldarstellungen durch THEVENARD im Jahre 1942 (257) und die pathologisch-anatomischen Untersuchungen von DENNY-BROWN 1951 (76), später bestätigt durch VAN BOGAERT (36) und THEVENARD 1953 (258), ermöglichten die Abgrenzung hereditärer Formen von der Syringomyelie oder anderen primären Rückenmarkserkrankungen.

Das seit 1954/55 durch die Veröffentlichungen von BUREAU und BARRIERE (51, 52) bekannte und nach ihnen benannte Syndrom stellt demgegenüber eine nicht erbliche, bei chronischem Alkoholismus sporadisch auftretende Form der ulzeromutilierenden Akropathie dar.

1969 wiesen SPILLANE und WELLS (229) auf begleitende motorische Störungen hin.

In neuerer Zeit erlaubten moderne histometrische, elektronenoptische und elektrophysiologische Untersuchungsmethoden bessere Einblicke in die Natur der peripheren Nervenkrankung (86, 88, 207, 224, 225, 226).

3. Ergebnisse

3.1 Bureau-Barrière-Syndrom

3.1.1 Klinisches Bild

Füße und distale Unterschenkelpartien sind häufig überwärmt, feucht und geschwollen, gerötet oder rötlich - livide verfärbt. An den Fußsohlen findet man Hyperkeratosen mit bevorzugtem Sitz an den Hauptaufstützpunkten, also an der Unterseite der Großzehe und der Metatarsalköpfchen, am häufigsten des Metatarsale I. Dies ist gleichzeitig der Sitz der Geschwüre, die typischerweise scharf ausgestanzt innerhalb eines hyperkeratotischen Randwalls erscheinen.

Bei 3 Frühfällen hatten sich als Vorläufer der Geschwüre Blasen mit seriösem und hämorrhagisch-serösem Inhalt entwickelt. Bei 3 fortgeschrittenen Fällen bestand einmal ein Erysipel, zweimal eine Lymphangitis und einmal eine Osteomyelitis.

Die häufigsten klinischen Symptome sind in Tabelle 2 zusammengefaßt:

Tabelle 2: Hautveränderungen bei 21 Patienten mit Bureau-Barrière-Syndrom.

	Zahl der Patienten	
Tiefes Ulkus (malum perforans)	18	86 %
Blasen (Ulkus-Vorläufer)	3	14 %
Hyperkeratosen	13	62 %
Hyperhidrose	8	38 %
Ödem	7	33 %
Rötung	6	29 %
Hautatrophie	3	14 %
Nageldystrophie	2	10 %

3.1.2 Epidemiologie, Alters- und Geschlechtsverteilung

Bei allen Patienten war bis zum Beginn der Erkrankung ein mehrere Jahre bis Jahrzehnte andauernder regelmäßiger schwerer Alkoholabusus vorausgegangen: täglicher Konsum von 2 bis 5 Liter Bier, zusätzlich 1/4 bis 1 Liter Schnaps oder ersatzweise 1 Liter Wein. 11 Patienten waren Raucher mit einem Verbrauch von 20 bis 40 Zigaretten täglich.

Für vorausgehende Traumen ergab sich kein Anhalt. Betroffen waren ausschließlich Männer.

Das Alter zum Zeitpunkt des ersten Auftretens von Sensibilitätsstörungen betrug im Mittel 47,2 Jahre (mittlere Abweichung 8,9 Jahre).

Das durchschnittliche Alter bei Erstmanifestation eines Ulkus war 50,8 Jahre (mittlere Abweichung 8,3 Jahre) - siehe Tabelle 3. Die Latenz vom Beginn der Sensibilitätsstörungen bis zum Auftreten des Ulkus beträgt somit durchschnittlich 3,6 Jahre. Der jüngste Patient war 25 Jahre alt, als die Sensibilitätsstörungen begannen, der älteste 76 Jahre. Ein Ulkus trat bei dem jüngsten Patienten erst im Alter von 32 Jahren auf, beim ältesten mit 77 Jahren.

Berücksichtigt man die Latenzzeiten für jüngere und ältere Patienten getrennt nach dem Auftreten eines Ulkus vor oder nach dem 50. Lebensjahr, so ergibt sich ein Unterschied in der Geschwindigkeit, mit der sich das Krankheitsbild manifestiert: in der Gruppe der Jüngeren ist die Latenz mit durchschnittlich 4,3 gegenüber 3,0 Jahren bei den Älteren deutlich länger.

Tabelle 3: Mittleres Manifestationsalter in Jahren und
Geschlechtsverteilung in Prozentanteil der Männer.

	Anzahl	Alter	Geschlecht ♂ in Prozent
Bureau + Barrière 1957, (54)	n = 53	46 J.	98
Poiraud 1973, (195)	n = 140	49 J.	96
Literaturkollektiv* 1942-1982	n = 400	51 J.	92
Eigene Patienten	n = 21	51 J.	100

*) 18 Publikationen mit insgesamt 400 Fallbeschreibungen aus
den Jahren 1942 bis 1982.

3.1.3 Neurologische Befunde

Während die Geschwüre selbst nicht schmerzhaft sind, leiden einige Patienten (33 %) unter zum Teil schweren ziehenden oder lanzinierenden Schmerzen im Fußgewölbe oder in den Unterschenkeln, seltener auch unter Parästhesien.

Die Ausfälle der Oberflächensensibilität sind den Betroffenen meist nicht bekannt und werden erst bei der neurologischen Untersuchung verifiziert.

Man findet bei allen Patienten an den unteren Extremitäten die Zeichen einer peripheren sensorischen Neuropathie mit sockenförmigem, nicht segmentalem, distal akzentuiertem Verteilungsmuster.

In allen Fällen ist das Schmerz- und Temperaturempfinden an den Fußsohlen weitgehend aufgehoben. Im Bereich der Hautläsionen ist die Analgesie komplett. Während in den distalen Abschnitten meist sämtliche Qualitäten der Oberflächensensibilität in Mitleidenschaft gezogen sind, nimmt der Schweregrad der Störungen nach proximal zu allmählich ab.

Bei den eigenen Patienten war der Achillessehnenreflex in 90 % aufgehoben, der Patellarsehnenreflex nur bei 24 %.

Motorische Ausfallserscheinungen sind weniger eindrucksvoll, doch fanden sich im eigenen Krankengut in 64 % der Fälle Atrophien der Fußbinnenmuskulatur, hauptsächlich des Musculus extensor digitorum brevis, und in 24 % leichte Paresen der Zehenstrecker.

Eine Beteiligung der oberen Extremitäten ist klinisch kaum festzustellen: lediglich eine leichte Hypalgesie und Thermhypästhesie der Fingerkuppen bestand bei 38 % der Patienten, in keinem Fall wurden Hautveränderungen oder motorische Störungen beobachtet.

Eine Übersicht über die neurologischen Symptome geben Tabelle 4 und Abbildung 6.

Tabelle 4: Häufigkeit der Sensibilitätsstörungen bei 21 Patienten mit **Bureau-Barrière-Syndrom**.

Die Anzahl der betroffenen Patienten ist in Prozent (%) angegeben.

Empfindungs- qualität	Pathologisch	Mittelgradig	Normal
Schmerz	86	14	0
Temperatur	67	33	0
Berührung	28	48	24
Vibration	48	24	28
Lage	14	28	58

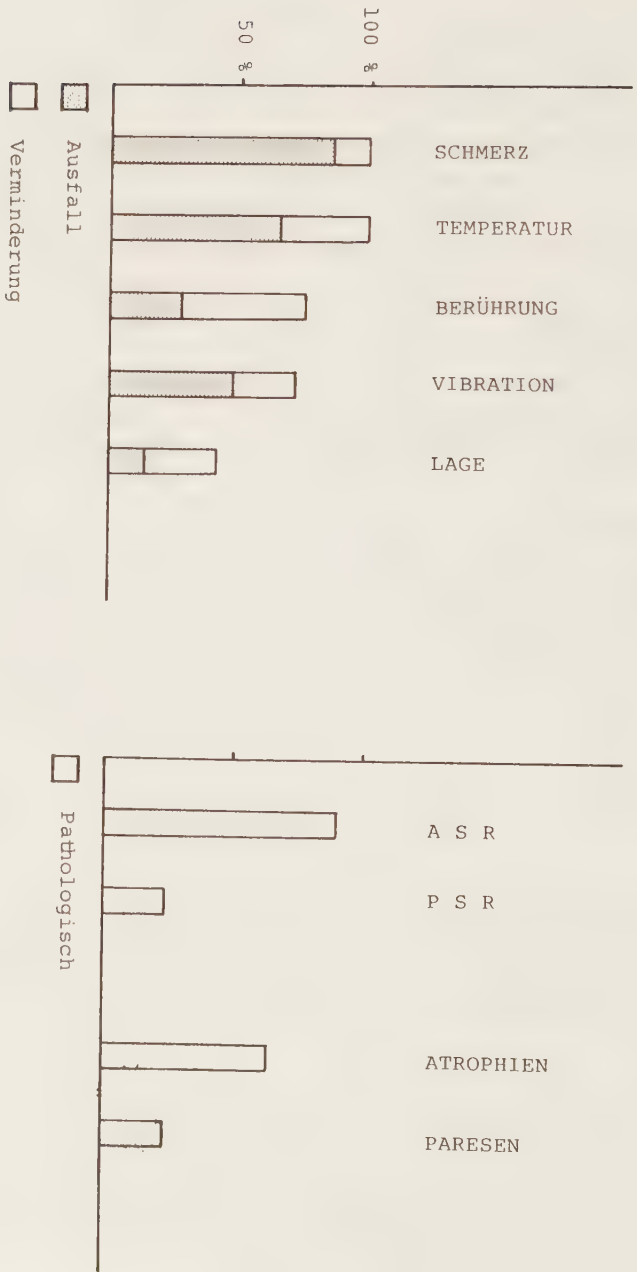


Abbildung 6: Störungen der Sensibilität und Motorik an den unteren Extremitäten beim BUREAU-BARRIERE-SYNDROM. Eigene Patienten. N = 21.

3.1.4 Elektrophysiologische Befunde

Die **elektromyographische** Untersuchung des Musculus extensor digitorum brevis ließ in 18 Fällen sehr ausgeprägte neurogene Veränderungen erkennen; weniger ausgeprägt waren sie in den Unterschenkelmuskeln des Peroneusinnervationsgebietes. Bei 2 Patienten war das E M G normal - einmal bestand unter Alkoholabstinenz nur noch eine leichte Neuropathie, beim anderen handelte es sich um einen Frühfall. Bei einem Patienten war die Untersuchung wegen Antikoagulantien-Behandlung nicht durchführbar.

Die Untersuchungsergebnisse der **motorischen Nervenleitgeschwindigkeit** zeigten mit Ausnahme von Fall 10 durchweg eine erhebliche Reduktion.

Die **sensible Nervenleitgeschwindigkeit** war an den unteren Extremitäten nicht mehr meßbar. Während an den oberen Extremitäten die sensible N L G gegenüber Kontrollpersonen nur leicht reduziert war, fiel die enorme Erniedrigung der **Amplitude des Fingernervenpotentials** auf. Sie betrug im Durchschnitt nur 13,4 % der Ausschlagshöhe bei den Kontrollpersonen.

Abbildung 2 zeigt ein normales antidrom evoziertes sensibles Fingerpotential. Abbildung 3 stellt 6 Fingernervenpotentiale von Patienten mit BUREAU-BARRIERE-Syndrom dar:

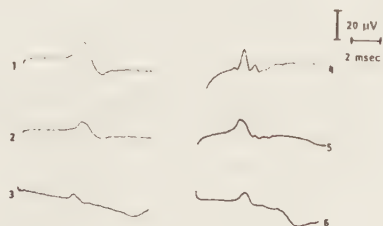


Abbildung 2

Abbildung 3

In Abbildung 4 und 5 sind sensible Aktionspotentiale gleichzeitig mit motorischen Potentialen einmal bei einer gesunden Kontrollperson und einmal bei einem Patienten mit BUREAU-BARRIERE-Syndrom aufgezeichnet:

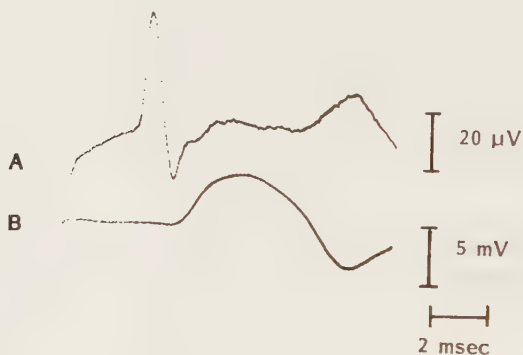


Abbildung 4

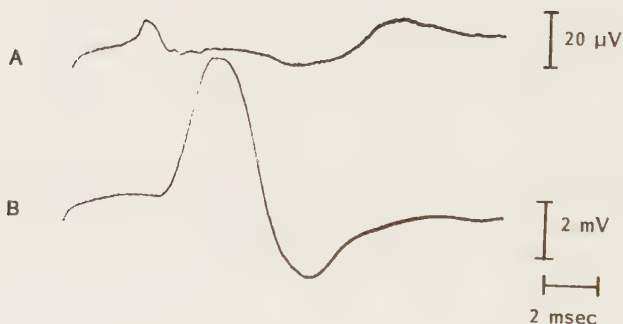


Abbildung 5

A = sensibles Aktionspotential (DII)

B = motorisches Thenarpotential

Die eigenen elektrophysiologischen Untersuchungsergebnisse sind in Tabelle 5 zusammengefaßt und in den Abbildungen 7 und 8 graphisch dargestellt.

Tabelle 5: Maximale motorische Nervenleitgeschwindigkeiten von Patienten und sensible Aktionspotentiale (S A P) vom Zeigefinger bei Patienten mit Bureau-Barrière-Syndrom und bei Kontrollpersonen.

Nummer des Patienten bzw. der Kontroll-P.	Motorische N L G des N.peroneus bei Patienten	Sensible N L G des N.medianus bei Pat. Kontr.-Pers.		Amplitude des S A P bei Pat. Kontr.-Person	
	m/sec	m/sec		micro V	
1	40	56,0	58,3	8	80
2	42	53,3	66,6	5	42
3	34	56,8	60,0	12	60
4	0	61,5	62,0	10	70
5	45	59,6	65,0	10	81
6	32	51,0	58,0	1	62
7	40	57,6	54,0	10	48
8	38	53,3	62,5	0	98
9	36	52,5	59,0	6	90
10	53	60,8	70,0	40	53
11	42	50,0	63,0	4	50
12	15	50,0	63,0	10	52
13	42	57,6	65,9	4	71
14	42	55,3	50,0	8	48
15	22	54,3	57,1	2	75
16	36	50,0	60,4	6	62
17	42	53,8	70,0	4	85
18	28	45,7	56,0	20	68
19	37	46,6	56,6	6	63
20	27	37,5		12	
21	26	46,6			
Mittelwert:	34,2	52,8	60,9	8,9	66,2

Normalwert:

> 45

50 - 80



Abbildung 7: Sensible Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus medianus bei Patienten mit BUREAU-BARRIERE-SYNDROM und bei gesunden Kontrollpersonen.

Patienten N = 21

Kontrollpersonen N = 19

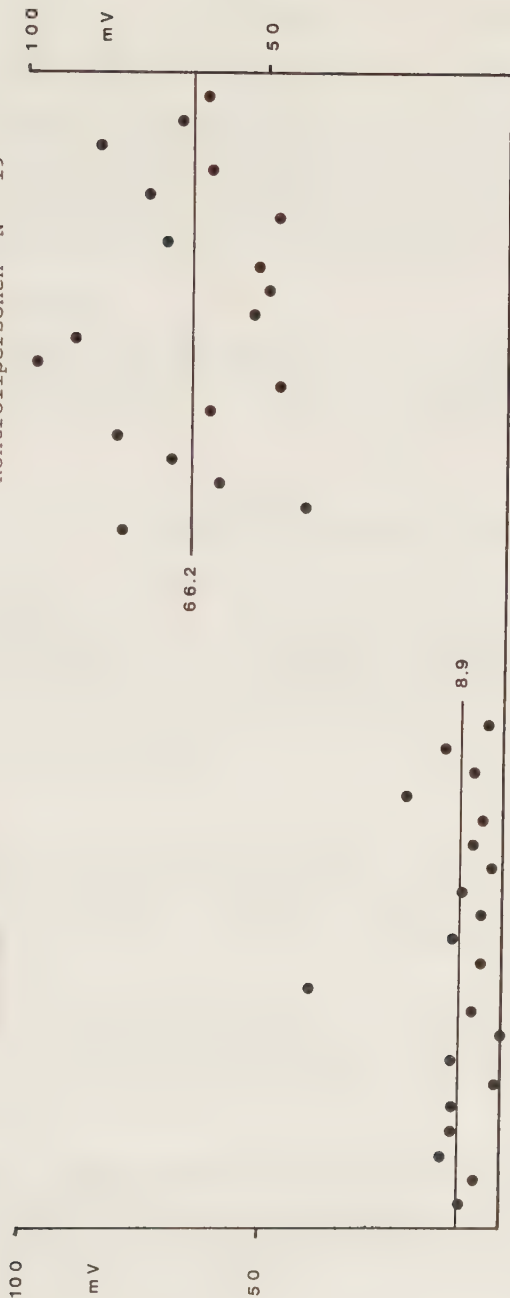


Abbildung 8: Amplitude des sensiblen Aktionspotentials von Fingernerven bei Patienten mit BUREAU-BARRIERE-SYNDROM und bei gesunden Kontrollpersonen.

3.1.5 Histopathologische Befunde

Licht- und elektronenoptische* Untersuchungen von Suralisbiopsien in 4 Fällen zeigten schwerste Neuropathien mit nahezu vollständigem Untergang von Markscheiden und Achsenzyklindern. Auch die Anzahl der marklosen Axone war stark reduziert. Zeichen entzündlicher oder vaskulärer Erkrankungen bestanden nicht, ebenso wenig ergab sich ein Anhalt für Ablagerungen pathologischer Stoffwechselprodukte.

Eine Muskelbiopsie zeigte das Bild neurogener Muskelatrophie wechselnder Ausprägung in kleineren und auch in großen Gruppen.

3.1.6 Symptomatik im zeitlichen Verlauf

Die Erkrankung beginnt stets mit der akrodistal-symmetrischen Neuropathie an den unteren Extremitäten. Als Frühsymptome werden von den Patienten folgende Beschwerden geklagt (siehe Tabelle 6):

*) Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden freundlicherweise von Herrn Dr. med. A. P. ANZIL, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, Kraepelinstraße 2, 8000 München 40 durchgeführt.

Tabelle 6: Frühsymptome nach anamnestischen Angaben von 21 Patienten mit Bureau-Barrière-Syndrom.

In 81 % Sensibilitätsstörungen:

Taubheitsgefühl der Fußsohle und Zehen
Herabsetzung des Schmerzempfindens
Herabsetzung des Temperaturempfindens

In 33 % Schmerzen:

Brennen der Fußsohlen
Lanzinierende Schmerzen in den unteren Extremitäten
Krämpfe und Spannungsgefühl in den Unterschenkelmuskeln
Belastungs- und lageabhängige Schmerzen in den Füßen

Die neurologische Untersuchung zeigt initial eine Verminderung der Schmerz- und Temperaturempfindung, später auch der Berührungsempfindung und in einem Teil der Fälle des Vibrations- und Lagesinnes. Regelmäßig ist der Achillessehnenreflex aufgehoben. Atrophien der Fußinnenmuskeln gehören zu dem bereits ausgeprägten Krankheitsbild.

An den oberen Extremitäten läßt sich die Neuropathie klinisch häufig nicht erkennen, aber durch subtile elektrophysiologische Methoden aufdecken: in allen Fällen ist die Amplitude des sensiblen Fingernervpotentials stark reduziert.

Nach einer Latenz von durchschnittlich 3,6 Jahren (1 bis 7 Jahre) entwickeln sich die Geschwüre innerhalb von Hyperkeratosen der Fußsohle. Meist entsteht die Ulzeration aus einer Blase heraus.

Hyperämie und Hyperhidrose der Füße und Unterschenkel vervollständigen das Bild.

3.2 Hereditäre sensorische Neuropathie (HSN)

3.2.1 Klinisches Bild

Zwei der eigenen Patienten wurden als hereditäre Fälle klassifiziert.

Patient 1:

Bei der 52jährigen Frau war im Zusammenhang mit einer sensorischen Neuropathie ein Plantarulkus aufgetreten. Außer familiärer Disposition von seiten ihres Vaters, der mit 65 Jahren ein Fußsohlengeschwür entwickelt hatte, bestanden keine anderen Krankheitsursachen.

Spontanfrakturen des Vorfußskelets im 43. und 46. Lebensjahr waren der Manifestation von Sensibilitätsstörungen im 50. Lebensjahr und den Hautveränderungen vorausgegangen.

Das Plantarulkus im Bereich des linken Großzehballens war innerhalb einer Schwielen lokalisiert, scharf ausgestanzt, 8 mm im Durchmesser groß und 3 mm tief. Während das Geschwür selbst schmerzlos war, litt die Patientin unter Mißempfindungen und erheblichen Schmerzen in der Tiefe des Fußes.

An den Füßen und Unterschenkeln war der Schmerz- und Temperatursinn stark herabgesetzt, der Berührungs-, Vibrations- und Lagesinn nur leicht abgeschwächt. Die Sensibilitätsstörungen nahmen nach proximal zu ab und im Bereich der oberen Extremitäten waren nur die Fingerkuppen diskret betroffen.

Motorische Störungen waren klinisch nicht ausgeprägt, aber elektrophysiologisch nachweisbar:

- Elektromyographisch fand sich neurogener Umbau in der Fußinnen- und Unterschenkelmuskulatur.
- Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peroneus war mit 42 m/sec reduziert.
- Vom Nervus suralis war kein Aktionspotential ableitbar.

- Die Amplitude des Fingernervpotentials an D₂rechts war mit 15 Mikrovolt stark vermindert.
- Der Achillessehnenreflex war beidseits nicht auslösbar.

Die stationäre Behandlung (Dermatologische Universitätsklinik) führte zu einer raschen Besserung des Lokalbefundes.

Patient 2:

Bei dem 43jährigen männlichen Patienten bestanden seit 2 Jahren schwerste ulzeromutilierende Veränderungen an den Fingern beider Hände, keine Haut- und Knochenläsionen an den Füßen, aber eine schwere dissoziierte Empfindungsstörung an den oberen wie an den unteren Extremitäten. Neben Imbezillität und einer ausgeprägten Sprachstörung war das Bild durch Diabetes mellitus, Alkohol- und Nikotin-Abusus kompliziert. Die Familienanamnese blieb unbekannt.

Mehrere Finger waren durch eitrige Wundflächen, Blasen und Nekrosen mit zum Teil offenliegendem Knochen verstümmelt, der 2. und 4. Finger rechts nach einem Unfall amputiert. Da der Patient keine Schmerzen verspürte, kam es häufig zu erneuten Verletzungen beziehungsweise Verbrennungen beim Zigarettenrauchen.

Bei erhaltener Berührungsempfindlichkeit war die Schmerz- und Temperaturempfindung an den Händen vollständig aufgehoben, an den Armen reduziert. Ebenso war der Vibrationssinn erloschen.

An den unteren Extremitäten bestand Analgesie und Thermanästhesie der Füße bei erhaltenem Lagesinn. Vibrations- und Berührungsempfindung waren abgeschwächt. Die Intensität der Sensibilitätsstörungen nahm nach proximal zu ab.

Die Achillessehnenreflexe waren nicht auslösbar, die Armreflexe und Patellarsehnenreflexe waren abgeschwächt. Eine Beteili-

gung des motorischen Systems war nach klinischen Kriterien nicht gegeben, doch zeigte das Elektromyogramm mäßig ausgeprägten neurogenen Umbau der Unterarm- und Unterschenkelmuskulatur.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peroneus war mit 36 m/sec verlangsamt, die des Nervus medianus normal bei allerdings verzögerter distaler Latenz.
Ein Suralispotential war nicht nachweisbar.

Differentialdiagnostisch war eine Syringomyelie wegen der Beteiligung der unteren Extremitäten, eine diabetische Neuropathie wegen dem Befall der oberen Extremitäten und eine Amyloidose wegen fehlender gastrointestinaler Symptome unwahrscheinlich.

Zudem hatte eine Muskelbiopsie aus dem Musculus tibialis anterior keinen wesentlich pathologischen Befund und insbesondere keinen Hinweis auf Amyloidablagerungen ergeben.

Während eines zweimonatigen stationären Aufenthaltes (Medizinische Poliklinik der Ludwig Maximilians-Universität München) heilten die Ulzerationen unter intensiver lokaler Behandlung bis auf wenige kleine Stellen ab.

3.3 Ulzeromutilierende Akropathie bei Diabetes mellitus

3.3.1 Klinisches Bild

Hauptbefund bei 8 eigenen Patienten waren ein oder mehrere Ulzera der Fußsohle an typischer Stelle und in Verbindung mit hyperkeratotischen Schwielen.

In den meisten Fällen (5 von 8 Patienten) bestand Rötung und Überwärmung der Füße. In 6 Fällen war die Schweißsekretion vermindert. 2 Patienten hatten Schmerzen, 1 Patient litt unter Parästhesien und einmal bestand ein Ödem.

3.3.2 Epidemiologie, Alters- und Geschlechtsverteilung

Langjähriger und schwerer Diabetes mellitus war die Hauptursache für die Entwicklung einer sensorischen Neuropathie bei 8 eigenen Patienten mit ulzeromutilierender Akropathie. Es handelte sich um 7 Patienten mit Typ I - und um 1 Patientin mit Typ II - Diabetes (191).

Bei allen Patienten war die Stoffwechselerkrankung so schwer, daß sie mit Insulin oder oralen Antidiabetika behandelt werden mußte, in der Regel seit mehreren Jahren (mindestens 3, höchstens 25 Jahre bei Typ II, im Falle der Typ I-Diabetikerin 52 Jahre).

Bei 3 Patienten wurde auch eine viszerale autonome Neuropathie und bei einer Patientin zusätzlich ein Carpal-tunnelsyndrom diagnostiziert.

Hereditäre oder andere pathogenetische Faktoren waren nicht erkennbar, so daß der Diabetes als alleinige Ursache der Neuropathie angesehen wurde.

Das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung betrug im Mittel 55,7 Jahre. Die jüngste Patientin war 48, der älteste Patient 65 Jahre alt. Ein neurogenes Plantarulkus war durchschnittlich im 53. Lebensjahr erstmals aufgetreten (mittlere Abweichung 7 Jahre). Das Alter bei Erstmanifestation des Diabetes mellitus lag bei der Patientin mit juvenilem Diabetes im 10. Lebensjahr, bei den Erwachsenenenddiabetikern im Mittel bei 42,6 Jahren (Spannweite: 33. bis 57. Lebensjahr). Bis zum Auftreten des ersten Ulkus verging eine Zeitspanne von 10,26 Jahren. Die juvenile Diabetikerin entwickelte erst nach 52 Jahren ein Ulkus.

Eine Geschlechtsdisposition ist nicht erkennbar, vielmehr ist das Verhältnis zwischen Männern und Frauen mit 1:1 ausgewogen.

3.3.3 Neurologische Befunde

Das Empfinden für Schmerz, Temperatur und Vibration war bei allen Patienten teils schwer, teils mäßiggradig gestört, in keinem Fall normal.

Das Berührungsempfinden und der Lagesinn waren deutlich weniger betroffen.

Die Achillessehnenreflexe waren bei allen Patienten aufgehoben, die Patellarsehnenreflexe nur bei 2 Patienten erloschen, aber in 5 Fällen abgeschwächt.

Paresen der Fußbinnenmuskulatur wurden in 3 Fällen, Atrophien in 5 Fällen beobachtet.

3.3.4 Elektrophysiologische Befunde

Bei der elektromyographischen Untersuchung von 7 Patienten ergaben sich durchweg pathologische neurogene Veränderungen, die 4mal schwer, 3mal mäßig ausgeprägt waren.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit war bei 7 Patienten 2mal normal, 5mal pathologisch (3mal schwer, 2mal mäßig verlangsamt).

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit war in den meisten Fällen nicht mehr registrierbar wegen der bereits fortgeschrittenen Neuropathie.

3.4 Ulzeromutilierende Akropathie bei Diabetes mellitus und Alkoholismus

Bei 5 eigenen Patienten bestand neben dem manifesten Diabetes mellitus Typ II ein ausgeprägter Alkoholismus. Hinweise auf weitere Erkrankungen oder Heredität lagen nicht vor. Das Durchschnittsalter betrug 48 Jahre. Alle Patienten waren Männer.

Klinisch fand sich bei allen Patienten ein tiefes Plantarulkus innerhalb einer Hyperkeratose, zusätzlich Rötung, Überwärmung und Ödem. Die Schweißsekretion war in 2 Fällen gesteigert, in 2 Fällen aufgehoben. Ein Patient litt unter lanzinierenden Schmerzen und Parästhesien.

Die neurologische Untersuchung deckte einen Verlust der Schmerz- und Temperaturempfindung an den Füßen bei allen Patienten auf. Zusätzlich war bei einem Patienten der Berührungssinn, bei einem anderen der Vibrationssinn aufgehoben. In allen Fällen war der Achillessehnenreflex erloschen. Leichte Atrophien fanden sich bei 2, eine leichte Parese bei 1 Patienten.

Das Elektromyogramm war einmal schwer pathologisch, 3mal mäßiggradig und einmal nicht pathologisch.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit war 2mal schwer, 2mal mäßiggradig und 1mal nicht verzögert.

An den oberen Extremitäten war das sensible Aktionspotential der Fingernerven von 4 Patienten 3mal schwer und 1mal mittelgradig reduziert.

3.5 Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom portugiesischen Typ (Typ I Andrade)

Kasuistik:

Ein 38jähriger männlicher Patient aus Portugal kam im August 1980 wegen heftiger lanzinierender Schmerzen beider Waden und wegen Gangunsicherheit zur Untersuchung. Dabei ergab sich eine dissoziierte Empfindungsstörung beider Füße mit selektivem Ausfall des Temperatursinnes und Fehlen des Achillessehnenreflexes. Außerdem war das motorische System mit Muskelschwäche der Beine und Atrophie des Musculus extensor digitorum brevis betroffen. Gastrointestinale Symptome, orthostatische Hypotonie, Sphincter- oder Potenzstörungen bestanden nicht.

Im Januar 1981 war eine Progredienz festzustellen: jetzt waren außer dem Vibrations- und Lagesinn alle sensiblen Qualitäten in Mitleidenschaft gezogen und das Verteilungsgebiet der Störung hatte sich nach proximal bis auf den Unterschenkel ausgedehnt. Die Muskelschwäche hatte zugenommen und Hautatrophien waren im Bereich der Zehen und Vorfüße aufgetreten. Auch die oberen Extremitäten waren nun mit Spontanschmerzen, Taubheitsgefühl und Minderung des Schmerz- und Temperaturempfindens in einem handschuhförmigen Gebiet befallen. Viszerale vegetative Symptome waren bis auf Potenzverlust sonst nicht aufgetreten. Der Liquor cerebrospinalis war normal.

Im Juni 1981 fand sich erstmals ein Geschwür an der Unterseite der rechten Kleinzehe bei geringfügiger Zunahme der Sensibilitätsstörungen.

Der weitere Verlauf ist leider nicht bekannt.

Elektromyographisch wurden bei der Erstuntersuchung im Musculus tibialis anterior beidseits Zeichen aktiver Denervierung registriert, die im weiteren Verlauf zunahmen.

Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus tibialis posterior war beidseits mit 40 m/sec verlangsamt bei erheblich verzögerter distaler Latenz von 8,6 und 9 m/sec. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus medianus war normal bei verzögerter distaler Latenz von 5,6 m/sec. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit des Nervus peroneus rechts war anfangs mit 50 m/sec normal bei schon verzögerter distaler Latenz von 5,2 m/sec, im Januar 81 bereits nicht mehr meßbar.

Eine Muskelbiopsie* aus dem linken Musculus tibialis anterior zeigte eine neurogene Muskelatrophie ohne Amyloidnachweis.

Die Nervenbiopsie** aus dem Nervus suralis ergab elektronenmikroskopisch massiven Schwund bemerkter Axone, wobei die übriggebliebenen Markfasern unauffällig waren. Unbemerkte Axone waren nicht vorhanden, dafür aber zahlreiche Büngner'sche Bänder ohne axonale Elemente. Herdförmig waren im Endoneurium und auch interstitiell im Epineurium umfangreiche Amyloidablagerungen zu sehen.

Lichtmikroskopisch*** handelte es sich um eine ausgeprägte Neuropathie ohne Entzündungszeichen, aber mit diffusen Amyloidablagerungen im Perineurium und vereinzelt flockigen Ablagerungen im Endoneurium.

*) Prof. Dr. med. Pongratz
Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München
Ziemssenstraße 1, 8000 München 2

**) Dr. med. A. P. Anzil
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2, 8000 München 40

***) Dr. med. E. Rothmund
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Kraepelinstraße 2, 8000 München 40

4. Besprechung

Regelrechte Funktion der afferenten cerebrospinalen und efferenten sympathischen Nerven ist die Voraussetzung dafür, daß die Haut ihre Aufgabe als sensibles Rezeptions- und Kontaktorgan, als schützende Hülle und als Werkzeug der Thermoregulation erfüllen kann (222).

Der außerordentliche Reichtum nervöser Strukturen innerhalb der Haut bietet dafür die anatomische Grundlage: freie Endigungen dünner markarmer A delta-Fasern sind für die Wahrnehmung von Schmerz- und Temperaturreizen verantwortlich, markhaltige A beta-Fasern leiten die Signale der Mechanorezeptoren. Dünne marklose C-Fasern sind einmal das Substrat langsam leitender Schmerzbahnen, zum anderen der postganglionären Sympathikusefferenzen, die die glatte Gefäßmuskulatur, die Schweißdrüsen und die Haarmuskeln versorgen (103).

Nicht nur die Erledigung funktioneller Aufgaben der Haut ist an das Nervensystem gebunden, sondern auch ihre "Trophik", d. h. die ausreichende Versorgung mit Stoffwechselmetaboliten, der Gasaustausch und die Regulierung ihrer Gewebestruktur und Proliferationsvorgänge.

Dabei kommt dem Gefäß - Nervensystem mit seinem Einfluß auf die Hautdurchblutung wesentliche Bedeutung zu, vermutlich spielen aber zusätzliche Faktoren eine Rolle wie wachstumsanregende Stoffe, die möglicherweise von den sensiblen und autonomen Nervenendigungen sezerniert oder nur beeinflußt werden, sowie ortsständige Mitosehemmstoffe vom Typ der Chalone.

Einer großen Vielfalt möglicher Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems steht eine relativ begrenzte Anzahl von konsekutiven krankhaften Veränderungen der Haut gegenüber, nämlich Störungen der Hautdurchblutung, der Schweißsekretion, des Turgors, der Pigmentation, der Hautdicke und Keratinisation bis hin zu Blasenbildungen und Ulzerationen.

Herrscht bei der **Totaldurchtrennung** eines Nerven ein atrophisches Bild mit verlangsamtem Wachstum, Anhidrose und torpiden schmerzlosen, tiefen Ulzera vor, so hat die **partielle** Nervenverletzung mit Reizerscheinungen (Irritationssyndrom) ein lebhaftes Bild zur Folge mit gesteigerter Regeneration, vermehrter Durchblutung, Hyperhidrose und schmerzhaften, rasch heilenden oberflächlichen Geschwüren (81, 82, 99, 170, 230)).

Sympathische Denervierung verursacht für sich alleine keine trophischen Hautveränderungen (75, 190, 230, 232).

Die **Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ** zeigen demgegenüber ein eigenständiges klinisches Bild, das sich aus Elementen beider Formen der Denervierung zusammensetzt. Offenbar besteht eine enge Beziehung zwischen dem Typ der Nervenschädigung und der daraus resultierenden Dermatose (224).

Im folgenden Abschnitt werden die dem Syndrom zugrundeliegenden Krankheitsbilder anhand der Literaturdarstellungen einzeln vorgestellt und anschließend zu einer differentialdiagnostischen Übersicht zusammengefaßt. Danach werden ätiopathogenetische Überlegungen vorgetragen und diskutiert.

Die Besprechung schließt mit einem Überblick über Verlauf und Therapie.

4.1 Manifestationsformen der Acropathia ulcero - mutilans

4.1.1 Bureau-Barrière-Syndrom

Unter dem nach seinen Erstbeschreibern benannten Krankheitsbild versteht man das sporadische Auftreten einer ulzeromutilierenden Akropathie der Füße bei männlichen Alkoholikern im fortgeschrittenen Lebensalter (51, 52).

Klinisches Bild:

Die tiefen schmerzlosen Geschwüre der Fußsohle sind meist rund und scharfrandig, wie ausgestanzt, innerhalb einer Hyperkeratose. Der Ulkusgrund ist schmierig-jauchig, manchmal granulierend und oft von einer dicken schwarzen Kruste bedeckt. Sie entwickeln sich häufig aus einer Blase oder oberflächlichen Hautulzeration und sitzen bevorzugt im Bereich der Aufstützpunkte der Köpfchen der Metatarsalknochen und Phalangen; am häufigsten ist der 1. Strahl betroffen, gelegentlich aber auch der laterale Fußrand oder die Ferse. Die Ulzera kommen ein- und mehrfach, uni- und bilateral vor.

Störungen der Schweißsekretion mit feuchter glatter Haut fehlen niemals und häufig sieht man auch eine livide Verfärbung der Haut, Schwielen, Schuppung, Pigmentveränderungen und Nagelerkrankungen.

Fortgeschrittene Fälle sind an der kubischen Verformung des Fußes zu erkennen, die durch teleskopartige Verkürzung der Zehen, Zusammenbruch der Fußarchitektur und Lymphödem zustandekommt (52).

Epidemiologie, Alters- und Geschlechtsverteilung:

Nach Angaben von Bureau und Barrière (55) befällt das Leiden fast ausschließlich Männer im fortgeschrittenen Erwachsenenalter aus einem Milieu von Armut, Mangelernährung und chronischem Alkoholismus. Wiederholte Mikrotraumen sollen eine Rolle

spielen. In keinem Fall ist ein hereditärer Faktor nachweisbar. Auch bei jahrelangem Verlauf sind nur die unteren Extremitäten manifest betroffen.

Die Angaben in der Literatur über Alter und Geschlecht differieren nur gering und stimmen mit den Erhebungen bei den eigenen Patienten überein; sie sind in Tabelle 3 zusammengefaßt.

Neurologischer Befund:

Regelmäßig besteht eine symmetrisch-distale, socken- oder strumpffartig angeordnete Neuropathie der unteren Extremitäten, die nach proximal an Intensität abnimmt und höchstens bis zum Knie reicht.

Die Störungen der Oberflächensensibilität betreffen die einzelnen Qualitäten unterschiedlich stark, so daß ein "pseudosyringomyelieartiges" (54) Bild entsteht: am häufigsten, in 91 %, ist die Temperaturempfindung aufgehoben oder stark reduziert, geringer, in 74 %, sind die Schmerz- und Berührungsempfindung betroffen (195), während die Tiefensensibilität meist erhalten bleibt (54).

Subjektive Symptome wie Schmerzen oder Parästhesien werden nur von 16 % der Patienten angegeben (195).

In 80 % der Fälle ist der Achillessehnenreflex erloschen bei erhaltenem Patellarsehnenreflex und negativem Babinski (195).

Motorische Ausfälle wurden von den Erstbeschreibern und ihren Schülern nicht beobachtet.

Im eigenen Krankengut kommt die überwiegende Betroffenheit der Schmerz- und Temperaturempfindung noch deutlicher zum Ausdruck. Zusätzlich wurden relativ häufig motorische Störungen beobachtet (vgl. Abschnitt 3.1.3).

Elektrophysiologische Befunde:

Pathologische Veränderungen entsprechend einem neurogenen Umbau fand THIVOLET (261) im Elektromyogramm. Die motorische Nervenleitgeschwindigkeit an Nerven der unteren Extremitäten wurden von einigen Autoren (10, 12, 15, 163, 189) als gering bis mäßig vermindert, von anderen (78, 213, 261) als erheblich reduziert bis aufgehoben beschrieben.

So gab BARRIERE (10, 12, 15) die mittlere motorische Nervenleitgeschwindigkeit bei Patienten mit Bureau-Barrière-Syndrom mit 37,5 m/s, bei Diabetikern mit 32,9 m/s (Normalwert 47 m/s) an, während SAID (213) einen mittleren Wert von 30,5 bis 38 m/s in seinem Krankengut errechnete. Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit ist an den unteren Extremitäten meist nicht mehr bestimmbar oder stark herabgesetzt (15, 189).

Bei der Untersuchung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit an den oberen Extremitäten fanden BARRIERE et al. (15) überwiegend Normalwerte.

Auch bei den eigenen Patienten zeigte das EMG neurogene Veränderungen, war die motorische NLG erheblich reduziert und die sensible NLG aufgehoben.

Darüber hinaus konnte erstmalig durch Ableitung sensibler Fingerpotentiale eine bisher nicht bekannte subklinische Beteiligung der oberen Extremitäten nachgewiesen werden - vgl. Abschnitt 3.1.4 und Untersuchungen neurologischer Frühsymptome von BURG und BURG (59).

Histopathologische Befunde:

Nachdem durch DENNY-BROWN 1951 (76), VAN BOGAERT 1953 (35) und THEVENARD 1953 (258) der anatomisch-histologische Nachweis einer degenerativen Erkrankung der Spinalganglien, der Hinterwurzeln und der peripheren Nerven geführt und damit die Abgrenzung gegenüber der Syringomyelie mit ihren medullären Lä-

sionen vollzogen war, richtete sich das Interesse darauf, die Natur der peripheren Neuropathie mithilfe differenzierterer Techniken aufzuklären.

Morphologische Veränderungen an den Achsenzylindern entsprechend einer retrograden Degeneration ("dying back") beobachteten BARRIERE et al. (12), PARTSCH (189), DIEM et al. (78), SAID (213) und SLUGA (224). Markscheidendegeneration beschrieben PLANCHON et al. (194) und CALAS (62).

ANDERSON et al. (3, 4), PLANCHON et al. (194) und SAID (213) sahen reduzierte Nervenfaserdichte.

Durch weitere Differenzierung mithilfe von Histogrammen, elektronenmikroskopischen Untersuchungen und Zupfpräparaten fanden SAID (213) und SLUGA (224) in dem vorherrschenden Verlust der sensiblen marklosen Fasern und der dünnen Markfasern ein charakteristisches Kaliberspektrum.

Die Schädigungen sind primär axonal und nehmen nach distal zu. Niemals findet man Entzündungszeichen oder Ablagerungen (194, 213).

Ohne pathologischen Befund war ein Fall von TEMIME (255). Im Bereich der Ulzerationen wurden von JUGHENN, KRÜCKE und WADULLA 1949 (133) und von VAN BOGAERT 1953 (35) Läsionen der kleinen Gefäße, auch der vasa nervorum, beobachtet.

Untersuchungen an sympathischen Ganglien zeigten eine Reihe degenerativer Veränderungen (54).

Angiologische Befunde:

Arteriographische Studien von SEIGNON (218) zeigen funktionelle und morphologische Zeichen einer gesteigerten Durchblutung im Bereich der Läsionen.

Vermehrte arteriovenöse Anastomosen der Füße mit beschleunigter Kontrastmittelzirkulation beschreiben BUREAU et al. (54) ebenso wie SANDRI et al. (217), CALAS et al. (62), PARTSCH (189) und ANDERSON et al. (3).

Normale angiographische Bilder sahen WAREMBOURG et al. (270). Zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen POIRAUD (195) und BARRIERE et al. (12), indem sie Akropathien diabetischer und alkoholischer Genese unselektiert beurteilten. Vermutlich wurden ihre Ergebnisse durch die diabetische Angiopathie beeinflusst.

Röntgen- und Szintigraphie-Befunde:

Nahezu regelmäßig sind die Fußgeschwüre mit radiologisch nachweisbaren Osteoarthropathien vergesellschaftet, nach BUREAU et al. (54) in allen Fällen, nach POIRAUD und BARRIERE (12, 195) bei 90 % aller Patienten.

Der destruktive Prozeß beginnt meist an den distalen Fußgelenken und breitet sich auf die beteiligten gelenknahen Phalangeal- und Metatarsalknochen aus. Am häufigsten ist der I. Strahl, speziell das Großzehengrundgelenk betroffen. Radiologisch imponiert vor allem die reaktionslose Osteolyse, die in der röntgenologischen Literatur als "Akroosteolyse" oder als "neurogene oder neuropathische Osteoarthropathie" (80) bekannt ist.

Neben Gelenkluxationen und Subluxationen sieht man eine diffuse Osteoporose mit abnormer Transparenz der Knochenstruktur, dann Atrophie und Verschmälerung der Röhrenknochen, deren Konturen unregelmäßig und ausgefranst werden und sich schließlich auflösen, so daß ein frappierend typisches Bild einer "halb abgelutschten Zuckerstange" ("sucre d'orge à demi sucé") entsteht (54, 78, 187, 189, 195).

In fortgeschrittenen Fällen kommt es zu Amputationen, Sequestrierung und Zusammenbruch der Fußarchitektur, nur in geringem Ausmaß zu reaktiven Veränderungen. Auch bei jahrelangem Verlauf sind nur die Knochen und Gelenke der Füße betroffen (3, 12, 80).

Szintigraphische Indizien ossärer Umbauzonen können radiologisch sichtbaren Veränderungen vorausgehen (189) und somit zur Früherkennung beitragen (78, 194).

Die infolge gesteigerter Durchblutung erhöhte Hauttemperatur im Bereich der Läsion kann **thermographisch** sichtbar gemacht werden (189), ein Effekt, der sich für die Früherkennung (275) und zur Differentialdiagnose ischämischer Erkrankungen verwenden läßt (163).

Laborbefunde:

Laborchemisch finden sich außer unspezifischen akuten Entzündungszeichen wie beschleunigter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit oder Dysproteimämie in der Elektrophorese und Hinweisen auf Leberparenchymschädigung sonst keine typischen Besonderheiten (3, 4, 12, 78, 163, 189, 206, 270).

PLANCHON (194) allerdings vermutet im Quotienten von Immunglobulin A zu Transferrin ein Unterscheidungsmerkmal von Alkoholikern mit oder ohne ulzeromutilierende Akropathie. Häufig besteht gleichzeitig ein latenter oder manifester Diabetes mellitus (27, 195, 219).

Demgegenüber betonen andere Autoren (3, 4, 12, 255, 261, 270) den Ausschluß einer diabetischen Stoffwechsellage. Die Lues-Serologie in Serum und Liquor cerebrospinalis ist immer negativ (3, 4, 62, 206, 255, 270).

Im Liquor sind auch keine andersartigen pathologischen Veränderungen nachweisbar (3, 4, 12, 54, 62, 189, 195, 261).

Zahlreiche Untersuchungen auf enterale Resorptionsstörungen mit dem Xylosetest und dem Schillingtest sowie Bestimmungen der Vitamin B₁, B₆, B₁₂ und Folsäurekonzentration im Serum lassen eine Mangelsituation durch Malabsorption beim chronischen Alkoholismus erkennen (21, 22, 28, 274, 278). Dabei fehlen aber deutliche Unterscheidungsmerkmale zwischen neurologisch Erkrankten und dem Gesamtkollektiv der chronischen Alkoholiker (196).

Unspezifische Resultate ergab auch die serologische Diagnostik auf Mykobakterien - "Stefansky's Serodiagnostik" (16).

4.1.2 Hereditäre sensorische Neuropathie

1942 gelang es THEVENARD aufgrund eigener Untersuchungen und aufgrund kritischer Analyse von 40 bis dahin veröffentlichten Fallstudien, die erbliche Form einer sensorischen Neuropathie gegenüber der Syringomyelie und dem Status dysraphicus abzugrenzen.

Mangels pathologisch-anatomischer Kenntnisse gab er dem Syndrom die rein deskriptive Bezeichnung: "acropathie ulcéro-mutilante familiale" (257).

Erste autoptische Untersuchungen durch JUGHENN et al. 1949 (133) ergaben keinen Anhalt für eine Syringomyelie im Lumbosakralmark, vielmehr fand DENNY-BROWN 1951 (76) in diesem Bereich eine Atrophie der Hinterwurzeln und Spinalganglien als Substrat der Erkrankung, Befunde, die 1953 durch VAN BOGAERT (35) und THEVENARD (258) bestätigt wurden.

Auf begleitende motorische Störungen wiesen SPILLANE und WELLS 1969 hin (229). Durch moderne histometrische, elektronenoptische und elektrophysiologische Untersuchungsmethoden kamen

DYCK et al. 1971 (86) und OHTA et al. 1973 (184) zu einer Einteilung der hereditären sensorischen Neuropathie in 4 Typen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Klassifikation der hereditären sensorischen Neuropathie

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Erblichkeit	autosomal dominant	autosomal rezessiv	Jüdisch autosomal rezessiv	
Manifestationsalter	Adoleszenz	Säuglingsalter	Kleinkindesalter	Kindheit
Lokalisation	Füße	Hände + Füße	generalisiert	generalisiert
Sensibilitätsausfall	Schmerz Temperatur	Alle Qual. primär Berührung	Schmerz Temperatur	Schmerz
Autonomes Nervensystem	Hypohidrose der Füße	Hypohidrose generalisiert	schwere vegetative Dysregulation	Anhidrose
Motorisches System	Füße	normal	generalisiert	normal
Reflexe	A S R Ausfall	totale Areflexie	totale Areflexie	normal
Faser- Präferenz:	A alpha + A delta ++ C +++	A alpha +++ A delta +++ C ++	Z N S und mark- lose Fasern	Kleine Spinal- ganglienzellen

4.1.2.1 Hereditäre sensorische Neuropathie Typ I Thévenard

Klinisches Bild:

Das Leiden ist durch die Symptomentrias von "trophischen" Ulzera der Fußsohlen, sensorischer Neuropathie und mutilierender Osteoarthropathie der Füße charakterisiert (169, 232, 247).

Als Kardinalsymptom wird meist das schmerzlose Geschwür an einem der Aufstützpunkte der Fußsohle zuerst bemerkt; es entwickelt sich oft in kurzer Zeit aus einer Blase inmitten von auffälligen Hyperkeratosen der planta pedis. Prädisloktionsstellen sind die Haut unter dem Köpfchen des Os metatarsale I und die Unterseite der Großzehe, aber im weiteren Verlauf werden auch andere druckbelastete Stellen befallen, es treten zusätzliche Geschwüre bilateral auf (257).

Bei fortschreitenden ossären Destruktionen können sich die Zehen teleskopartig einziehen, so daß im Zusammenhang mit einem Lymphödem das Bild eines "kubischen" Fußes (257) oder eines "Elefantenfußes" (109) entsteht.

Ischämische Störungen der arteriellen Durchblutung bestehen nie, vielmehr sind bei allen Kranken die Fußpulse gut tastbar.

Epidemiologie, Alters- und Geschlechtsverteilung:

Die seltene familiäre, autosomal dominant vererbte Krankheit beginnt im 2., spätestens im 3. Lebensjahrzehnt, also hauptsächlich im Adoleszentenalter und betrifft beide Geschlechter gleich (257, 258).

Neurologischer Befund:

Manchmal beginnt das Leiden mit subjektiven Symptomen wie Wadenkrämpfen, ziehenden Schmerzen in den Zehen und Unterschenkeln oder mit Parästhesien und Taubheitsgefühl. Immer besteht ein akrodistal akzentuiertes sensibles Syndrom mit nach distal zunehmend ausgeprägtem Verlust der Oberflächensensibilität,

wobei der Schmerz- und Temperatursinn früher und stärker betroffen sind als das Druck- und Berührungsempfinden. Diese vor allem im Übergangsbereich dissoziierte Empfindungsstörung ist symmetrisch und nach proximal socken- oder strumpfförmig zirkulär abgegrenzt, meist etwa in Höhe der Knöchel, maximal bis in Kniehöhe reichend.

Leichtere Sensibilitätsstörungen können auch an den oberen Extremitäten auftreten, hier ebenfalls distal betont mit Befall der Fingerspitzen, höchstens bis zur Unterarmmitte ausgedehnt (258).

Körperstamm und Anogenitalregion sind immer ausgespart (88).

Motorische Störungen der Fußinnenmuskeln und der distalen Unterschenkelmuskulatur sind selten und nur leicht ausgeprägt; in manchen Fällen ist die Peroneusgruppe stärker betroffen. Der Achillessehnenreflex ist so gut wie immer erloschen bei erhaltenen Patellarsehnen-, Bauchhaut- und Oberarmreflexen. Das Babinski-Zeichen ist negativ (229).

Hypo- bis Anhidrose im Areal der Sensibilitätsstörung weist auf eine Beteiligung des autonomen Nervensystems hin (88).

Elektrophysiologische Befunde:

Sensible Aktionspotentiale sind über gemischten oder Hautnerven nicht mehr ableitbar, während die motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit normal oder nur leicht gestört ist (88, 226). Bei in vitro-Untersuchungen erweist sich das Summenpotential der C-Fasern als am stärksten vermindert (86, 147).

Histopathologische Befunde:

Biopsische Untersuchungen zeigen eine Degeneration vorwiegend der dünnen marklosen und dünn bemarkten Nervenfasern (30) mit sekundärer segmentaler Demyelinisierung und Remyelinisierung, die in der Peripherie beginnt und zentripetal fortschreitet, sog. "dying back" (88, 224, 257).

Mutmaßlich infolge dieser retrograden Degeneration kommt es zum Zelluntergang der sensiblen Neurone in den Spinalganglien sowie zur Atrophie der Hinterwurzeln und Hinterstränge. Unge-
wißheit besteht aber bis heute darüber, ob die Erkrankung im Spinalganglion (76), im peripheren Nerven (224, 225) oder im umgebenden peripheren Gewebe beginnt (36, 133) oder ob es sich um einen das gesamte Neuron gleichzeitig erfassenden Prozeß handelt.

Laborbefunde:

Allgemeinmedizinische Liquor-Blut- und Harnuntersuchungen sowie spezielle Tests auf Lues, Tuberkulose und Lepra ergeben in der Regel Normalbefunde (258).

Verlauf:

Perioden langsamer Progredienz der Erkrankung werden von akuten entzündlichen Schüben abgelöst mit rasch zentripetal fortschreitenden Osteolysen, osteomyelitischen Einschmelzungen und Lymphangitiden bis hin zu Septikämien (88, 258). Somit ist die Lebenserwartung der Kranken einmal von rascher und sachgerechter ärztlicher Hilfe, zum anderen von sorgfältiger täglicher Pflege und Prävention durch die Betroffenen selbst abhängig, muß aber im günstigen Falle nicht eingeschränkt sein. Allerdings ist der Verlust wenigstens eines Fußes im Laufe des Lebens praktisch die Regel (257).

4.1.2.2 Hereditäre sensorische Neuropathie Typ II

Klinisches Bild, Alters- und Geschlechtsverteilung:

Diese autosomal-rezessiv erbliche Form einer sensorischen Neuropathie manifestiert sich bereits im Säuglingsalter und ist im Vergleich zum Typ I dadurch gekennzeichnet, daß die ulzeromutilierenden Veränderungen in gleicher Weise die Finger wie die Zehen und Fußsohlen befallen (88, 144).

Neurologischer Befund:

Die Sensibilitätsstörung ist mehr generalisiert über den ganzen Körper verteilt und betrifft alle Qualitäten, am frühesten und ausgeprägtesten die Berührungsempfindung und erst an zweiter Stelle den Schmerzsin.

Ebenfalls generalisiert ist der Ausfall aller Sehnenreflexe und der Schweißsekretion. Das motorische System ist nicht betroffen. Lanzinierende Schmerzen sind selten (88).

Elektrophysiologische Befunde:

Sensible Aktionspotentiale sind reduziert oder fehlen über dem Nervus medianus wie über dem Nervus ulnaris am Handgelenk ebenso wie das Summenpotential über dem Nervus suralis. Die motorische NLG ist normal oder nur leicht gestört (184).

In vitro-Studien (Ableitungen von Nervenfaszikeln, die durch Suralisbiopsien gewonnen und unter optimalen Laborbedingungen präpariert wurden) ergaben einen Ausfall der A delta- und A alpha-Potentiale und eine Amplitudenreduktion der C-Faser-Potentiale (147).

Histopathologische Befunde:

Biopsisch wurde an Hautnerven der unteren Extremitäten ein totaler Verlust der markhaltigen Nervenfasern und eine Reduzierung der marklosen Hautnerven festgestellt (184).

Verlauf:

Durch den Verlust der Oberflächensensibilität sind die Kinder nicht nur in ihren taktilen Fähigkeiten behindert, sondern wegen des fehlenden Schmerzerlebnisses durch Verletzungen mit konsekutiven Wundinfektionen, Panaritien und schweren Mutilationen sowie Frakturen gefährdet.

Naturgemäß sind prophylaktische Maßnahmen bei diesen Kindern nur unter großen Schwierigkeiten durchführbar. Der Eigenverlauf der Krankheit ist statisch bis langsam progredient (88).

4.1.2.3 Hereditäre sensorische Neuropathie Typ III Riley-Day

Diese Form der Erkrankung tritt bei Kleinkindern jüdischer Familien auf und ist durch gravierende Ausfälle des autonomen Nervensystems zusätzlich zu der sensorischen Neuropathie gekennzeichnet.

Klinisch finden sich Erytheme, orthostatische Hypotonie, exzessive Hyperhidrose, gastrointestinale Motilitätsstörungen, außerdem fehlende Tränensekretion, intellektuelle Entwicklungsverzögerung und das Fehlen der fungiformen Papillen der Zunge.

Ätiologisch wird eine embryonale Reifungsstörung im Bereich der Neuralleiste diskutiert (88, 232).

4.1.2.4 Hereditäre sensorische Neuropathie Typ IV Swanson

Bei diesem Syndrom besteht neben der Unempfindlichkeit für Schmerzreize eine generalisierte Anhidrose und geistige Entwicklungsverzögerung.

Ätiologisch kommt eine embryonale Reifungsstörung in Betracht (88, 232).

4.1.3 Ulzeromutilierende Akropathie beim Diabetes mellitus

Schädigungen des peripheren Nervensystems beim Diabetes mellitus sind häufig und führen zu unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern. In Abhängigkeit von dem überwiegenden Befall bestimmter Nervenfaserguppen stehen mehr sensible Ausfälle im Vordergrund, in anderen Fällen bestimmen motorische Läsionen das Bild oder ist die Störung im Bereich des autonomen Nervensystems am eindrucksvollsten. Meistens sind alle drei Komponenten in unterschiedlicher Intensität gleichzeitig beteiligt.

Topographisch können symmetrisch-distale Formen von asymmetrischen Mono - oder multiplen Monoreuropathien mit mehr proximaler Verteilung und mit Befall der Hirnnerven abgegrenzt werden (264).

Eine Klassifikation nach klinischen Schwerpunkten unterscheidet 4 Formen (24):

- I. die häufigste, vorwiegend sensible, symmetrisch-distale, sensomotorische Form,
- II. die proximal - vorwiegend motorische, sogenannte amyotrophische Form,
- III. die vegetative Form,
- IV. die Polyneuropathie mit Hirnnervenbefall.

Eine Neuropathie vom ulzeromutilierenden Typ als eigenständige Form beim Diabetes mellitus wird im Schrifttum nicht geführt, vielmehr wird das neuropathische Ulkus in der Regel im Rahmen der sensomotorischen oder der vegetativen (autonomen) Polyneuropathie abgehandelt (24, 26, 92, 93, 94). Da beim Malum perforans beide Komponenten vorgefunden werden, ist die Zuordnung zur "symmetrischen Polyneuropathie" nach der topographischen Einteilung von THOMAS (264) zutreffender.

4.1.3.1 Klinisches Bild

Das trophische Ulkus ist rund, scharf demarkiert, von einem kallösen Wall umgeben, schmerzlos und sitzt bevorzugt unter dem Köpfchen der Metatarsalia I oder V.

Die Füße sind meist überwärmt, trocken und ödematös mit glatter, gespannter Haut. Es besteht eine Rubeosis plantarum (24). Die Zehen sind bei Schwäche und Atrophie der Fußinnenmuskulatur im Grundgelenk dorsalflektiert und in den Interphalangealgelenken gebeugt, so daß eine Krallenstellung resultiert mit vermehrter Exposition der Metatarsalköpfchen, Abflachung des subkutanen Fettpolsters und Spannung der Haut. An den abnormen Belastungsflächen entstehen Hyperkeratosen bzw. dicke Schwielen.

Bei fortgeschrittener Osteoarthropathie sind die Füße verkürzt, verdickt und plump konfiguriert wie ein Klumpfuß oder wie ein "Sack voller Knochen" (94).

4.1.3.2 Epidemiologie, Alters- und Geschlechtsverteilung

Neurologische Erkrankungen beim Diabetes mellitus bevorzugen das fortgeschrittene Erwachsenenalter mit einer Häufigkeit von 70 % bei den über 60jährigen gegenüber nur 20 - 30 % bei den weniger als 30jährigen (24). Die Inzidenz liegt mit insgesamt 50 % hoch (24, 69).

Die Polyneuropathie kann in 3 - 4 % das initiale Symptom der Stoffwechselerkrankung sein und auch beim subklinischen und beim juvenilen Diabetes auftreten (24, 26, 108, 179). Eine Korrelation der Häufigkeit neurologischer Symptome besteht nur mit der Dauer, nicht aber mit der Schwere des Diabetes mellitus (69).

Das neuropathische Ulkus und die neurogene Osteoarthropathie sind dagegen seltene Komplikationen, die etwa jeden 1000. Diabetiker treffen (240). Nach SINHA (223) beträgt die Inzidenz für die neuropathische Knochen- und Gelenkerkrankung 1 : 680.

Bevorzugtes Alter ist auch für diese Manifestationen die 5. und 6. Lebensdekade bei meist langjährig bestehender Stoffwechselerkrankung (93, 223).

Die Geschlechtsverteilung zwischen Männern und Frauen wird für das Ulkus mit 2 : 1 (92), für die Osteoarthropathie mit 1 : 1 angegeben (93, 223).

4.1.3.3 Neurologische Befunde

Die der ulzeromutilierenden Akropathie zugrundeliegende symmetrische Polyneuropathie beginnt schleichend und kann in jedem Alter auftreten. Sie ist durch strumpfförmige, distal betonte symmetrische Sensibilitätsausfälle und Reizerscheinungen der unteren Extremitäten charakterisiert. Eine Beteiligung der oberen Extremitäten ist meist nur geringgradig ausgeprägt.

Herabgesetztes Vibrationsempfinden, brennende Fußsohlen, Parästhesien oder ziehende Schmerzen, Ausfall der Achillessehnenreflexe und Störungen der Schweißsekretion gehören zu den Frühsymptomen.

Von den Qualitäten der Oberflächensensibilität sind die Schmerz- und Temperaturempfindung stärker betroffen als das Berührungsempfinden. Ist auch, in seltenen Fällen, die Tiefensensibilität ausgefallen, dann kann es zu einer ataktischen Gangstörung kommen.

Im weiteren Verlauf erscheinen zusätzlich Störungen des motorischen Systems mit muskulären Reizerscheinungen wie Wadenkrämpfen, Paresen und Atrophien der Fuß- und Zehenextensoren.

Komplikationen von seiten des autonomen Nervensystems führen an den inneren Organen zu Funktionsstörungen, an den Füßen zu Anhidrosis, Ödem und Rubeosis (24, 25, 69, 145, 179).

4.1.3.4 Elektrophysiologische Befunde

Neurophysiologisch findet man bereits frühzeitig, oft lange vor Auftreten klinischer Symptome und auch in Fällen von nur mildem Diabetes, deutliche Funktionsstörungen: pathologische EMG-Veränderungen und Minderung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit.

Der Befall sensibler Neurone ist durch erhebliche Amplitudenreduktion und -deformierung bis zur Aufhebung des sensiblen Aktionspotentials bei nur geringgradiger Verlangsamung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit nachweisbar (148, 264).

4.1.3.5 Histopathologische Befunde

Bei juvenilen und jungen Erwachsenen-Diabetikern stehen die "primär axonale Atrophie" und Degeneration an dünnen Markfasern und an marklosen Fasern im Vordergrund, daneben sind leichtere Veränderungen der Schwann'schen Zellen und eine Hyperplasie der die Schwannzellen und endoneuralen Kapillaren umhüllenden Basalmembran zu sehen. Ursächlich kommen dafür am ehesten metabolische Faktoren in Betracht (23). Dem Faserbefall entsprechend sind in dieser Gruppe überwiegend die Leitungen für Schmerz und Temperatur und das autonome Nervensystem betroffen.

Charakteristisch ist, wie auch für andere toxische oder metabolische Neuropathien, die Symmetrie und distale Prädominanz der krankhaften Veränderungen. Auf der Ebene der Einzelfaserdegeneration entspricht dieser Befund dem Typ der neuronalen Degeneration mit nukleodistalem Beginn, dem "dying back" (224, 226).

Bei älteren Diabetikern erfaßt die Schädigung dagegen mehr die großkalibrigen Fasern in Form einer "primär demyelinisierenden Neuropathie mit segmentalem Markscheidenzerfall" und Lipideinlagerungen in die Schwann'schen Zellen. Daraus resultieren neurogene Muskelatrophien und Paresen durch Ausfälle innerhalb des motorischen Nervensystems und Erlöschen von Reflexen durch Verlust der Muskelspindel-Afferenzen und Herabsetzung des Berührungs-, Druck- und Vibrationsempfindens durch den Befall der A beta-Fasern.

In Muskelbiopsien erkennt man bereits frühzeitig Zeichen der neurogenen Atrophie (24).

Pathogenetisch soll die diabetische Mikroangiopathie eine Rolle spielen; für die Entstehung der Mononeuropathien der älteren Diabetiker werden Schädigungen der größeren Gefäße angeschuldigt (24).

Häufig handelt es sich bei den diabetischen Neuropathien aber um Mischformen aus den angeführten Einzelkomponenten (25, 224, 264).

4.1.3.6 Röntgenbefunde

Die diabetische Osteoarthropathie gehört zu den neuropathischen Gelenkaffektionen (synonym "Charcot Joints") und ist an eine intakte Blutzirkulation gebunden (80). Sie betrifft fast ausschließlich die Fußgelenke, an erster Stelle die Mittelfuß-, an zweiter Stelle die Vorfußgelenke:

Tarsal- und Tarso-metatarsalgelenke in	60 %
Metatarso-phalangealgelenke in	31 %
Sprunggelenke in	9 %

Radiologische Kennzeichen sind unregelmäßige Gelenkkonturen mit Verschmälerung oder Obliteration des Gelenkspalts. Die zugehörigen Knochen sind fragmentiert, zum Teil mit Randsklerose. Luxationen und Dislokation sieht man hauptsächlich in den Metatarso-phalangealgelenken (223). Osteolyse, Fragmentation und Eburnisierung, Auflösung der Gelenke und übermäßiges Knochenwachstum mit Verkalkungen in und um die zerstörten Gelenke beobachtete ELLENBERG (94). Kleine Inseln faserigen Knochenwachstums in der Synovialmembran hält er für ein verlässliches Zeichen einer neurogenen Arthropathie. Häufig sieht man Verschmälerung der Röhrenknochen, die dann wie abgelutscht wirken (80).

4.1.4 Familiäre Amyloid-Polyneuropathie vom portugiesischen Typ (Typ I Andrade)

Die hereditäre, erstmals 1952 von Corino ANDRADE beschriebene Erkrankung (5) befällt beide Geschlechter gleichmäßig in der 2. und 3. Lebensdekade und verläuft nach 7 - 10 Jahren letal. Charakteristisch ist die rasch progrediente sensomotorische Polyneuropathie, die an den unteren Extremitäten beginnt und zu einer dissoziierten Empfindungsstörung mit Verlust der Temperatur- und Schmerzempfindung, später aller sensibler Qualitäten führt, außerdem zum Ausfall des Achillessehnenreflexes, später des Patellarsehnenreflexes und zu motorischen Störungen mit Paresen und Atrophien der Fußextensoren.

Das Allgemeinbefinden verschlechtert sich zunehmend mit dem Auftreten von schweren gastrointestinalen Symptomen und Gewichtsverlust bei einer generalisierten autonomen Neuropathie. Trophische Haut-Knochen- und Gelenkveränderungen und Plantar-ulzera ergeben das Syndrom der ulzeromutilierenden Akropathie, das sich nicht von demjenigen anderer Ätiologie unterscheidet.

In fortgeschrittenen Stadien sind auch die oberen Extremitäten betroffen (5, 32, 61, 71, 73, 178).

Histologisch findet die dissoziierte Empfindungsstörung und die autonome Neuropathie ihre Entsprechung in einem typischen Läsionsmuster mit selektivem Verlust der marklosen C-Fasern und Verminderung der dünnen Markfasern vom Typ A delta ebenso wie mit dem elektrophysiologischen Befund eines Ausfalls des C-Faser-Potentials und Amplitudenreduktion des A delta-Potentials.

Axonale Degeneration ist vorherrschend.

Als Ursache ist eine selektive Schädigung der zugehörigen kleineren Spinalganglienzellen und Zellen der autonomen Ganglien anzunehmen (85, 263).

Der bioptische Befund einer neurogenen Muskelatrophie korrespondiert mit pathologischen Ergebnissen bei elektrophysiologischer Prüfung des motorischen Nervensystems (127, 178).

Eine lokale Schädigung der peripheren Nervenfasern durch die Amyloidablagerungen ist unwahrscheinlich, weil die dickeren Markfasern vulnerabler für Ischämie und Kompression sind, hier aber die dünnkalibrigen Fasern stärker betroffen sind (85), und weil die Schädigungen nicht mit der Menge oder Lokalisation der Amyloidablagerungen korrelieren (73).

Das Amyloid ist ubiquitär im peripheren Nervensystem abgelagert einschließlich der spinalen und autonomen Ganglien, außerdem in den Wänden der Blutgefäße und in zahlreichen Organen (5).

4.1.5 Ulzeromutilierende Akropathie bei Lepra

Der Sensibilitätsverlust als Kardinalsymptom der Lepra macht sich sekundär durch Verletzungen an Händen und Füßen bemerkbar, kann aber auch lange Zeit komplikationslos bestehen. Gelegentlich kommen Parästhesien und auch Schmerzen bei mechanischer Reizung befallener Nervenabschnitte vor. Sensible Symptome gehen den motorischen immer voraus.

Am häufigsten ist der Sensibilitätsverlust durch Schädigung der intradermalen Nervenendigungen verursacht. In diesen Fällen beginnt die Störung mit Verminderung der Schmerz- und Temperaturempfindung. Die Berührungsempfindung ist oft noch erhalten. Lage-, Bewegungs- und Vibrationssinn sind vollständig erhalten mit Ausnahme der seltenen oder weit fortgeschrittenen Fälle, in denen größere Nervenstränge befallen sind. In der Regel besteht also eine dissoziierte Empfindungsstörung.

Das Verteilungsmuster hängt von der jeweiligen Lepra-Form ab, ist aber immer primär intrakutan lokalisiert, somit weder vom Versorgungsareal peripherer Nerven noch von radikulären Dermatomen abhängig.

Bei der **"tuberkuloiden Lepra"** sind nur ein einziges oder wenige einzelne Hautareale von der Läsion befallen.

Bei geschwächter Immunitätslage kommt es zu hämatogener Aussaat der Bakterien und damit zur **"lepromatösen Lepra"** mit zahlreichen Haut-Herden und diffusem Befall der Körperoberfläche mit Bevorzugung der Regionen kühlerer Temperatur, wie zum Beispiel der Streckseiten der distalen Extremitätenabschnitte oder der Ohrmuscheln. Das Verteilungsmuster kann Ähnlichkeit mit den distal-symmetrischen Polyneuropathien vortäuschen, ist aber nicht so gleichmäßig wie bei diesen. Die Hand- und Fußflächen bleiben oft ausgespart.

Die Infektion erfaßt auch gemischte oberflächliche Nerven, motorische Paresen und Atrophien besonders der kleinen Hand- und Fußmuskeln sind die Folge. Die erkrankten Nervensegmente sind verdickt und gerötet. Das neurologische Krankheitsbild setzt sich dann aus lokalen intradermalen Läsionen und Ausfallerscheinungen größerer Nervenstämme zusammen.

Trotz ausgeprägter sensibler und motorischer Ausfälle bleiben typischerweise die Muskeleigenreflexe erhalten. Als Zeichen gleichzeitigen Ausfalls autonomer Nervenfasern besteht Anhidrose in den anästhetischen Zonen und die Extremitäten sind kühl und livide. Das viszerale autonome Nervensystem dagegen bleibt unversehrt.

Die **"dimorphe Form"** nimmt hinsichtlich der Immunitätslage eine Mittelstellung ein und zeigt neurologische Symptome der tuberkuloiden und der lepromatösen Form gleichzeitig. Bei ausge-

prägender Anästhesie findet man traumatische Läsionen: Hämatome und Mutilationen der Finger, an den Füßen Hyperkeratosen, Hämatome und Ulzerationen (211).

Die Häufigkeit von Plantarulzera wird von HURIEZ und DUPRIEZ (128) mit 13,4 % bei 3.000 Leprakranken angegeben, KLINGMÜLLER (140) zitiert Angaben von 9,3 %, von 10 % und bei anderen Autoren von 6 - 20 %.

Die Lokalisation der Geschwüre entspricht den Hauptbelastungspunkten der Fußsohle bei meist barfuß gehenden Menschen, also dem Bereich der Metatarsalköpfchen, Zehenballen und auch der Ferse, außerdem spielen motorische Ausfälle mit Verlagerung der statischen Druckverteilung eine modifizierende Rolle.

Röntgenologisch sind lepröse Knochengranulome als umschriebene Destruktionen innerhalb der Phalangen zu erkennen. Wie bei anderen Neuropathien sieht man Knochenveränderungen mit konzentrischer Absorption von Finger- und Zehengliedern oder auch diffuser Demineralisation sowie die typischen Osteoarthropathien (70, 80).

Histologisch finden sich bei der tuberkuloiden Form Epitheloid- und Riesenzell-Granulome, manchmal Verkäsungen, aber nur selten Mykobakterien in den Nerven. Bei der lepromatösen Form dagegen trifft man in allen Geweben reichlich Leprabakterien an. Trotz histiozytärer Infiltrate des Perineuriums und Infiltration des Endoneuriums mit Mastzellen und Plasmazellen bleibt die Architektur der Nervenstränge relativ gut erhalten, anders als bei der dimorphen Form, die durch schwerere Destruktionen gekennzeichnet ist.

Die "polyneuritische oder "neurale Form" ist nach ihrem ausgehenden Nervenbefall ohne sichtbare Hauterscheinungen benannt; die Diagnose kann hier durch Nervenbiopsie mit Nachweis säurefester Mykobakterien gestellt werden (141, 211).

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen eine Verlangsamung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit jeweils nur in den klinisch erkrankten Nervenabschnitten. Im Elektromyogramm sieht man Denervationszeichen und Hinweise auf Myopathie. In Gebieten mit Sensibilitätsverlust läßt sich die sensible Nervenleitgeschwindigkeit nicht mehr ableiten (211).

4.1.6 Ulzeromutilierende Akropathie bei Tabes

Die Tabes tritt bei Männern und Frauen gleich häufig nach einem Intervall von 8 - 20 Jahren nach der Lues-Infektion auf. Häufigste Symptome dieser Erkrankung des sensiblen Systems sind lanzinierende Schmerzen, Pupillenstörungen, Optikusatrophy und Ausfall der Tiefensensibilität. Hauptsächlich in den unteren Extremitäten schwindet das Vibrations-, Lage- und Bewegungsempfinden und die Muskeleigenreflexe erlöschen. Die für die Tabes charakteristische Ataxie ist zum Teil dadurch verursacht.

Durch Verlust der Tiefen- und Schmerzsensibilität in den Gelenken entwickeln sich die für die Tabes typischen schweren Arthropathien der Fuß-, Knie- und Wirbelgelenke. Häufig bestehen auch Analgesie der inneren Organe sowie Blasen- und Sexualstörungen. Von den Leistungen der Oberflächensensibilität ist vor allem der Schmerzsinne abgeschwächt, aufgehoben oder zeitlich verzögert. Parästhesien, Hypästhesie oder Hyperästhesie für Kälte, Wärme oder taktile Reize können das Krankheitsbild ergänzen (40).

Das schmerzlose "Malum perforans" der Fußsohle gehörte noch im Jahre 1890 mit 54 % zu den häufigsten Plantarulzera (104); im Gegensatz dazu findet sich im eigenen Krankengut, knapp 100 Jahre später, kein einziger Fall von Tabes. Ein Fußsohlengeschwür tritt in 12 - 19 % der Tabesfälle auf (190).

Da die Läsionen des sensiblen Nervensystems im Bereich der Hinterwurzeln und Hinterstränge lokalisiert sind, bleiben Spinalganglienzellen und periphere Axone unbeschädigt. Selbst bei Störung aller sensiblen Qualitäten zeigt der periphere Nerv ein unauffälliges Histogramm und ein regelrechtes elektrisches Aktionspotential (86, 147).

Röntgenologische Befunde: Die tabische Osteoarthropathie tritt an den Beinen häufiger auf als an den Armen, sie befällt 5 - 10 % aller Erkrankten, kann den klinisch-neurologischen Symptomen um Jahre vorausgehen und das einzige Symptom der Metastases bleiben. Schmerzlose Spontanfrakturen führen zu schwerer Dislokation. Neben Osteolysen, Chondroosteonekrosen und Subluxationen sind osteoplastische Veränderungen für die Arthropathie charakteristisch. Am häufigsten sind die Kniegelenke, die Lendenwirbelsäule und die Tarsalia (tabischer Plattfuß) betroffen (80).

4.1.7 Ulzeromutilierende Akropathie bei seltenen Grunderkrankungen

4.1.7.1 Syringomyelie und Morvan-Syndrom

Das Krankheitsbild ist durch eine "dissoziierte Sensibilitätsstörung" im Bereich der oberen Extremitäten, des Schultergürtels und Halses, seltener auch der oberen Thoraxpartien gekennzeichnet. Bei meist erhaltenem Berührungssinn sind die Schmerz- und Temperaturempfindung aufgehoben.

Die Haut besonders der Finger und Hände ist livide, teigig geschwollen, hyperkeratotisch, feucht und kühl, schilfrig; es bestehen Störungen des Nagelwachstums und häufig Geschwüre und schwere Verstümmelungen infolge mechanischer Verletzungen oder Verbrennungen. Auffallend ist eine schlechte Heilungstendenz.

Während die Läsionen selbst schmerzlos sind ("panaritium analgicum") kommen sensible Reizerscheinungen wie Parästhesien und Spontanschmerzen vor.

Klinisch finden sich ferner Muskelatrophien, Paresen, Spontanfrakturen und Arthropathien der Schulter- und Ellbogengelenke sowie der Halswirbelgelenke.

Pathogenetisch handelt es sich um eine Reihe verschiedener Erkrankungen mit dem gemeinsamen Merkmal von Höhlenbildungen innerhalb der Grauen Substanz des Rückenmarks. Hauptsächlich ist das Halsmark, auch die Medulla oblongata, seltener das Brustmark befallen; die klinischen Symptome sind überwiegend asymmetrisch lokalisiert (77, 107, 232).

4.1.7.2 Neurale Muskelatrophie oder "peroneal muscular atrophy"

Das klinische Bild bei diesen sehr seltenen hereditär - degenerativen Erkrankungen der peripheren Neurone entspricht weitgehend dem der symmetrisch distal betonten Polyneuropathie-Syndrome (105, 136). Ulzerationen der Fußsohle mit dem typischen Bild des malum perforans kommen nur bei der hypertrophischen Form vom Typ Déjerine-Sottas im Zusammenhang mit erheblichen Sensibilitätsstörungen vor (202, 229, 232).

4.1.7.3 Trigeminus-Syndrom ("trigeminal trophic syndrome")

Schlecht heilende Destruktionen eines Nasenflügels, Ulzerationen der Wange oder Oberlippe oder der Stirn können als Komplikationen einer Analgesie im Versorgungsgebiet des Nervus trigeminus infolge kleinerer Traumatisierungen auftreten, wie beispielsweise Kratzen mit dem Fingernagel (75, 107, 168, 190, 204, 260).

Für den Ausfall der Schmerz- und Temperaturempfindung in den befallenen Hautarealen des Gesichts kommen ursächlich verschiedenartige Störungen in Betracht:

therapeutische Eingriffe bei Trigeminusneuralgie wie Elektrokoagulation (260), Thermokoagulation (83) oder Alkoholinjektion in das Ganglion Gasserii (228), Neurotomie (97), ferner Durchblutungsstörungen des Hirnstamms (101), primär degenerative Nervenerkrankungen und Syringobulbie (228).

4.1.7.4 Andere seltene Syndrome

Trophische Ulzera wurden ferner beobachtet als Folge von isolierter Tibialisparese und beim Tarsaltunnelsyndrom (33), bei Myelodysplasie (79) beziehungsweise bei Spina bifida occulta (157), bei Spondylolisthesis (151), bei Halsrippe und Karpaltunnelsyndrom (190), Polyomyelitis (259).

Eine dem Bureau-Barrière-Syndrom ähnliche ulzeromutilierende Akropathie ist bei Arbeitern in der Kunststoff verarbeitenden Industrie (137), speziell in der Polyvinylchlorid = PVC herstellenden Produktion (160), aber auch idiopathisch (162) beschrieben worden.

Schließlich seien als seltene Ursachen trophischer Ulzera noch das Refsum-Syndrom, die Fabry'sche Erkrankung (68, 262) und das Tangier-Syndrom erwähnt (262).

4.2 Differentialdiagnose der Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ

Bei der folgenden Übersicht über die Merkmale der verschiedenen Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ wurden zusätzlich zu den im 3. Abschnitt angeführten Literaturstellen weitere Publikationen der Jahre 1940 bis 1982 herangezogen. Aus diesen ergibt sich ein Kollektiv von 400 Fällen mit *Malum perforans*. Um Überschneidungen zu vermeiden, wurde jeweils nur 1 Publikation aus einem Forschungszentrum berücksichtigt.

4.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Zusammengefaßt ergibt sich für das Bureau-Barrière-Syndrom ein mittleres Manifestationsalter von 51 Jahren und eine nahezu ausschließliche Bevorzugung des männlichen Geschlechts.

Beim Diabetes mellitus liegt das durchschnittliche Alter bei 56 Jahren, die Geschlechtsverteilung ist nahezu ausgewogen. Die hereditäre sensorische Neuropathie vom Typ Thévenard beginnt meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt, gelegentlich auch später und betrifft beide Geschlechter gleich.

Die hereditäre Amyloidneuropathie vom Typ Andrade tritt in der 2. bis 3. Dekade auf und führt innerhalb von 7 - 10 Jahren zum Tode. Männer sind gleich häufig betroffen wie Frauen. Lepra und Tabes können in jedem Lebensalter vorkommen; eine Geschlechtsdisposition besteht nicht.

Für die nicht mutilierende Alkohol-Polyneuropathie wird ein Durchschnittsalter von 48 Jahren (177), von 53 Jahren (22) bzw. 41-60 Jahren (183) und eine Geschlechtsdisposition von 2:1 bis 8:1 ♂:♀ angegeben (131, 210, 231).

Vergleiche Tabelle 8 und 9.

Tabelle 8: Mittleres Alter in Lebensjahren zum Zeitpunkt der
Diagnosestellung:

	Literaturangaben	Eigene Untersuchungen
Bureau-Barrière- Syndrom	51 J.	51 J.
Diabetes mellitus	57 J.	56 J.
Diabetes und Alkohol		48 J.
Hereditäre sensorische Neuropathie Typ I	10-30 J.	46 J. (2 Fälle)
Amyloidose	20-40 J.	38 J. (1 Fall)
Nicht mutilierende Alkoholneuropathie	50-60 J.	

Tabelle 9: Geschlechtsverteilung:

	Literaturkollektiv N = 400		Eigene Patienten N = 37	
	♂	♀	♂	♀
Bureau-Barrière	92 %	8 %	100 %	0 %
Diabetes mellitus	66 %	33 %	50 %	50 %
Diabetes und Alkohol	77 %	23 %	100 %	0 %
Hereditäre sensorische Neuropathie Typ I	61 %	39 %	50 %	50 %
Amyloidose	50 %	50 %		
Tabes	50 %	50 %		
Nicht mutilierende Alkoholpolyneuropathie	74 %	26 %		

4.2.2 Ursachenspektrum der ulzeromutilierenden Neuropathien

Waren noch vor 100 Jahren über die Hälfte aller "trophischen" Plantarulzera durch die Syphilis verursacht (128), so spielt diese Ätiologie heute keine Rolle mehr (203), vielmehr wird das Hauptkontingent durch Alkoholismus und Diabetes mellitus gestellt (143, 179). Neben den Veränderungen im Wandel der Zeit ergeben sich auch aus der jeweiligen geographischen Lage der untersuchten Bevölkerung zum Teil erhebliche Unterschiede im Ursachenspektrum - dies gilt in besonderem Maße für die Lepra, eine der häufigsten Nervenkrankheiten überhaupt, die in den Tropen und Subtropen verbreitet ist und für die familiäre Amyloidneuropathie in ihrem Endemiegebiet von Oporto in Portugal (5, 211).

Zu den seltenen Ursachen gehören, wie im Abschnitt 4.1.7 aufgeführt, verschiedene Erkrankungen des zentralen Nervensystems, traumatische Nervenläsionen (N.trigeminus, N.ischiadicus) inclusive Druckschädigung bei Halsrippe, Tarsal- und Karpaltunnelsyndrom, ferner Syringomyelie, Poliomyelitis, peroneale Muskeldystrophie (Morbus Friedreich), hypertrophische Neuropathie, exogen-toxische Neuropathien (Vinylchlorid), und das Fabry-, Tangier- und Refsum-Syndrom (Literaturangaben im Abschnitt 4.1.7).

Im eigenen Krankengut wie im Literaturkollektiv, das 400 Fallbeispiele aus den Jahren von 1940 - 1982 umfaßt, steht die alkoholische Ätiologie ganz im Vordergrund (55 bzw. 57 %), gefolgt von Diabetes mellitus (25 bzw. 21,5 %) oder einer Kombination beider Ursachen (13,5 %). Dagegen ist der Anteil der hereditären sensorischen Neuropathie mit 5 - 9 % nur geringeren Schwankungen unterworfen. Seltene Ursachen kamen bei den eigenen Patienten mit Ausnahme eines Falles von Amyloidose nicht vor (3 %). Eine Übersicht über das ätiologische Spektrum gibt Tabelle 10.

Tabelle 10: Ursachen trophischer Ulzera im Wandel der Zeit
(1880 - 1984)

	Gasquel(*) 1880-1890 N = 91	Literatur Kollektiv 1940-1982 N = 400	Eigene Untersuchungen 1980-1984 N = 37
Tabes und Paralyse	54 % (32 + 17 %)	1 %	0 %
Bureau-Barrière- Syndrom	9 %	55 %	57 %
Diabetes mellitus	15 %	25 %	21,5 %
Diabetes und Alkohol			13,5 %
H S N Typ I	9 %	8 %	5 %
Amyloidose		0,25 %	3 %
Lepra		0,25 %	0 %
Traumatische Nervenläsionen	13 %	4,5 %	0 %
Verschiedene Ursachen		6 %	0 %

(*) Gasquel, Thèse, Paris 1890, zitiert nach Huriez und Dupriez (128).

4.2.3 Dermatologische Befunde

Gemeinsames Kennzeichen aller Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ sind die tiefen, schmerzlosen, wie ausgestanzten Geschwüre der Fußsohle innerhalb einer Hyperkeratose mit typischer Lokalisation an den Hauptaufstützpunkten des Fußes, also hauptsächlich im Bereich der Großzehen, der Metatarsalköpfchen, seltener am lateralen Fußrand oder der Ferse. Für den Sitz der Läsionen spielen das Schuhwerk, Barfußlaufen oder motorische Ausfälle mit Veränderung der Statik des Fußgewölbes eine modifizierende Rolle (3, 4, 15, 52, 54, 140).

Dies gilt in gleicher Weise für das Bureau-Barrière-Syndrom wie für die hereditäre sensorische Neuropathie, den Diabetes mellitus, die Amyloidose, die Lepra und die Tabes (40, 76, 94, 211).

Begleitende Hautveränderungen wie Störungen der Schweißsekretion, Hautatrophien, Pigmentverschiebungen, Störungen des Nagel- und Haarwachstums, der Piloarrektio, der Haut-Temperatur und Farbe, des Turgors und der Keratinisation werden häufig beobachtet und sind im allgemeinen gleichartig mit Ausnahme der Schweißsekretion: typischerweise sind die Füße der Alkoholiker naß und die der Diabetiker trocken.

Vergleiche Tabelle 11.

Bei den peripheren Nervenverletzungen ist der dermatologische Befund je nachdem verschieden, ob eine partielle oder totale Nervdurchtrennung vorliegt (81, 99, 230).

Tabelle 11: Vegetative Haut-Symptome bei Patienten mit
ulzeromutilierender Akropathie.

	Hyperhidrose	Anhidrose	Ödem	Rötung, Wärme
Bureau-Barrière	+		+	+
Hereditäre sensorische Neuropathie	(+)	+	+	+
Diabetes mellitus		+	+	+
Amyloidose		+	+	
Lepra		+	+	
Tabes				

4.2.4 Neurologische Befunde

Gemeinsames Kennzeichen aller ulzeromutilierenden Akropathien ist die akrodistal akzentuierte symmetrische sensorische Neuropathie der unteren Extremitäten mit überwiegendem Ausfall der Schmerz- und Temperaturempfindung und vegetativen Stigmata bei mehr oder weniger erhaltener Berührungs- und Tiefensensibilität. Wegen dieser dissoziierten Empfindungsstörung ist das Syndrom in der Vergangenheit mit der Syringomyelie verwechselt (229), später mit dem Epitheton "pseudosyringomyelieartig" versehen worden (54). Weitere Charakteristika sind der Ausfall des Achillessehnenreflexes, unterschiedlich ausgeprägte, eher

diskrete Beteiligung der Motorik, Störungen der Schweißsekretion und vereinzelt subjektive Symptome wie Schmerzen und Parästhesien (195).

Differentialdiagnostisch lassen sich nur wenige Unterscheidungsmerkmale anführen:

Bureau-Barrière-Syndrom: Im bisherigen Schrifttum wurden die oberen Extremitäten als neurologisch nicht beteiligt angesehen (15, 54, 195). Aufgrund eigener Untersuchungen (vgl. Abschnitt 3.1.3 und 3.1.4) konnte eine leichte Hypalgesie und Thermhypästhesie der Fingerkuppen bei 38 % der Patienten festgestellt werden. Elektrophysiologisch war sogar fast regelhaft eine Reduktion sensibler Potentiale auch an den oberen Extremitäten nachweisbar. Die unteren Extremitäten sind häufig überwärmt und hyperhidrotisch.

Hereditäre sensorische Neuropathie Typ I: Die sensible Neuropathie befällt in stärkerem Maße die oberen Extremitäten (86, 257).

Hereditäre sensorische Neuropathie Typ II: Generalisierte Lokalisation und Ausfall aller Qualitäten der Oberflächensensibilität. Keine Beteiligung des motorischen Systems (184).

Diabetes mellitus: Die oberen Extremitäten sind deutlich weniger betroffen als die unteren. Typisch sind quälende Parästhesien. Die Füße sind meist warm und trocken (24).

Familiäre Amyloidose, Typ "Andrade": Hier fällt der Temperatursinn zuerst aus. Es besteht Anhidrose. Die oberen Extremitäten sind beteiligt. Schwere Allgemeinerkrankung mit gastro-intestinalen Symptomen und viszeraler autonomer Neuropathie (5, 71, 178).

Lepra und Tabes: Für die Entstehung von ulzeromutilierenden Veränderungen ist der Verlust der Schmerzempfindung ausschlaggebend (140, 211).

Syringomyelie: Sensorisch-trophische Veränderungen an den oberen Extremitäten, kombiniert mit Symptomen einer Läsion von Rückenmarksbahnen (107, 232).

Partielle Nervenverletzungen: Starke Schmerzen und vegetative Symptome greifen weit über das Versorgungsgebiet des verletzten Nerven hinaus (99, 230, 235).

Nicht mutilierende Alkoholneuropathie: Im Vordergrund stehen der Verlust des Vibrationsempfindens, Reflexminderung und taktille Hypästhesie (22). Subjektiv sind sensible Reizerscheinungen typisch: Parästhesien, Schmerzen, Brennen, Taubheit, Kältegefühl und Zittern (96, 131, 177, 210, 267).

4.2.5 Elektrophysiologische Befunde

Mit Ausnahme der Tabes zeigen alle Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ folgendes elektrophysiologische Muster an den unteren Extremitäten:

Elektromyographisch: Pathologischer Befund eines neurogenen Umbaus (127, 178, 211, 261).

Motorische Nervenleitgeschwindigkeit: leicht bis mittelgradig vermindert (10, 12, 15, 78, 88, 127, 148, 163, 178, 189, 211, 213, 226, 261, 264) mit Ausnahme der hereditären sensorischen Neuropathie Typ II.

Sensible Nervenleitgeschwindigkeit und sensibles Aktionspotential: reduziert bis aufgehoben (15, 88, 148, 189, 211, 226, 264).

Im Bereich der unteren Extremitäten stimmen die eigenen Ergebnisse mit den Literaturangaben überein. Was die oberen Extremitäten anbetrifft, finden sich im Schrifttum Angaben über unterschiedlich starke Schädigungen der distalen Abschnitte des sensiblen Nervensystems nur beim Diabetes mellitus (148), der hereditären sensorischen Neuropathie (88, 184) und der Amyloidose (85). Laut BUREAU und BARRIERE (54) ist die Neuropathie bei dem nach ihnen benannten Syndrom auf die unteren Extremitäten beschränkt. BARRIERE et al. (10) untersuchten die motorische Nervenleitgeschwindigkeit an den oberen Extremitäten und fanden überwiegend Normalwerte.

Messungen der sensiblen Fingernerv-Aktionspotentiale bei Patienten mit nicht mutilierender Alkoholpolyneuropathie ergaben in den meisten Fällen eine deutliche Amplitudenreduktion (65, 233).

Davon ausgehend, daß diese Untersuchungsmethode geeignet ist, diskrete Schädigungen des sensiblen Nervensystems aufzudecken, konnte in eigenen Untersuchungen an 21 Patienten mit Bureau-Barrière-Syndrom gezeigt werden, daß in allen Fällen eine beachtliche Herabsetzung des sensiblen Aktionspotentials an den Fingern bei nur leichter Reduzierung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit vorliegt, womit der Nachweis eines Befalls der oberen Extremitäten erbracht ist (59). Die Befunde lassen auf einen primär axonalen Läsionstyp schließen. Vergleiche dazu Abschnitt 3.1.4 sowie Tabelle 5 und die Abbildungen 7 und 8.

Während die elektrophysiologischen Befunde bei den ulzeromutilierenden Neuropathien im wesentlichen übereinstimmen, unterscheiden sich davon die nicht mutilierenden Neuropathien beim Diabetes mellitus und beim Alkoholismus lediglich graduell durch eine geringer ausgeprägte Verzögerung der sensiblen Nervenleitgeschwindigkeit an den unteren Extremitäten (15, 22, 226, 252, 269).

Bei der hereditären sensorischen Neuropathie Typ I ist die motorische Nervenleitgeschwindigkeit nur leicht, beim Typ II gar nicht verlangsamt (88, 184, 226).

Bei der Tabes bestehen im Bereich des peripheren Nervensystems weder anatomisch noch elektrophysiologisch pathologische Verhältnisse (107, 232). Eine Übersicht über die elektrophysiologischen Befunde bei den verschiedenen Syndromen gibt Tabelle 11.

Tabelle 11: Übersicht über die elektrophysiologischen Befunde an den unteren Extremitäten

+++ schwer pathologisch

+ leicht pathologisch

0 normal

Neuropathie	E M G	Motorische N L G	Sensible N L G	Sensibles Aktionspotential
Bureau-Barrière				
Literatur	+++	+	+++	+++
Eigene Unters.	+++	+	+++	+++
Nicht mutilie- rende Alkohol- neuropathie	+++	+	+	+++
Hereditäre sens. Neuropathie Typ I				
Literatur		0	+++	+++
Eigene Unters.	+++	+	+++	+++
Diabetische Neu- ropathie				
Literatur	+++	+	+	+++
Eigene Unters.	+++	+	+++	+++
Amyloidose				
Literatur	+++	+		
Eigene Unters.	+++	+		
Lepra				
Literatur	+++	+	+++	
Tabes				
Literatur	0	0	0	

4.2.6 Histopathologische Befunde

Gemeinsames Charakteristikum der ulzeromutilierenden Neuropathien scheint der Verlust der Leitungsbahnen für Schmerz, Temperatur und vegetative Impulse zu sein, das heißt also der dünnen marklosen C-Fasern und dünn bemarkten A-delta-Fasern (88, 184, 188, 213, 224, 225, 226, 257, 263). Der mittlere Faserdurchmesser beträgt nach ERLANGER und GASSER 1 - 3 Mikrometer (103, 236). Diese Kaliberpräferenz findet sich am deutlichsten ausgeprägt bei der hereditären sensorischen Neuropathie Typ I, bei den anderen ulzeromutilierenden Neuropathien ist sie mehr oder weniger - je nach Stadium der Erkrankung - kombiniert mit Affektionen dickerer Markfasern (189, 224).

Da die Nervenschädigung nach distal an Intensität zunimmt, hängt die Ausdehnung der pathologischen Veränderungen aber auch von der Entnahmestelle der Biopsie im Verlauf des Nerven - weiter proximal oder weiter distal - ab (214). So zeigten auch die 4 eigenen Suralisbiopsien jeweils das Bild einer schwersten Neuropathie mit nahezu vollständigem Untergang von Markscheiden und Axonen einschließlich markloser Achsenzyylinder.

Spinalganglienzellen, sympathische Nerven und deren Ganglien (54) sind mitbefallen, bei der hereditären sensorischen Neuropathie Typ I auch die Hinterwurzeln und Hinterstränge (88, 224, 226).

Ähnliche Verhältnisse finden sich beim Diabetes mellitus der Jugendlichen und jungen Erwachsenen (bei den älteren Diabetikern sind Mischformen mit primär demyelinisierender Neuropathie häufiger) (23, 24, 224, 226, 232, 264).

Im Gegensatz zu ANDRADE (5), NEUNDÖRFER et al. (178) und COIMBRA et al. (73) fanden DYCK et al. (85) sowie THOMAS et al. (263) auch bei der Familiären Amyloidose das charakteristische Kaliberspektrum mit Verlust der C-Fasern und Reduzie-

rung der A-delta-Fasern. Auch diese Erkrankung beruht wahrscheinlich auf einer selektiven Schädigung der kleineren Spinalganglienzellen mit primär axonaler Nervenfaserdegeneration.

Bei der Lepra sind verschiedenartige Nervenläsionstypen zu beobachten, wobei die ulzeromutilierenden Veränderungen umso häufiger gefunden werden, je ausgeprägter die Anästhesie infolge des Verlustes von schmerzleitenden Fasern ist (211).

Da es sich bei der Tabes um eine Läsion ausschließlich der sensiblen Hinterwurzeln und -stränge handelt, ist das periphere Nervensystem histologisch unverändert (86, 147). Licht- und elektronenmikroskopische Analysen von Suralis-Biopsien bei nichtmutilierender Alkoholpolyneuropathie zeigten axonale und demyelinisierende Degeneration (22). Bei quantitativer Aufarbeitung fand sich ein unterschiedlicher Faserkaliberbefall: gleichmäßige Reduzierung dicker und dünner Fasern (269) und kaliberdifferentielle Läsionstypen (252).

Detaillierten quantitativen Studien zufolge handelt es sich primär immer um axonale Schädigungen sowohl bei den marklosen wie bei den markhaltigen Nervenfasern (212, 224, 265).

Biopsien in mehr distalen und mehr proximalen Segmenten der peripheren Nerven bestätigen die Vorstellung vom retrograden Degenerationsprozeß ("dying back") (66, 214).

Untersuchungen des viszeralen autonomen Nervensystems ergaben Hinweise auf primäre Faserschädigungen des Nervus recurrens, Vagus sowie der Rami communicantes albi des Sympathicus (6, 267) oder keinen pathologischen Befund (158).

Veränderungen von Haut, Gefäßen und Knochen:

Bei totaler Denervierung der Haut infolge peripherer Nervenverletzungen entsteht eine Atrophie der Epidermis mit Abflachung der Hautleisten und Papillarkörper und Vermehrung des Bindegewebes im Korium auf Kosten der elastischen Fasern. Auf dem Boden dieser Veränderungen können bei Analgesie bereits durch Mikrotraumen Blasenbildung und oberflächliche Ulzerationen verursacht werden (99).

Aufgrund des Elastizitätsverlustes wird die Haut nach Einweichen in warmem Wasser nicht runzlig - ein einfacher Test zur Prüfung der sensiblen Innervation (201).

Bei nur partieller Nervenläsion mit sensiblen Reizerscheinungen (Irritationssyndrom) beobachtet man eine gesteigerte Regeneration des Epithels mit beschleunigter Abstoßung der oberflächlichen Schichten und Neigung zu herpetiformer Blasenbildung sowie zu oberflächlichen Ulzerationen (81, 82, 99, 230).

Bei den ulzeromutilierenden Neuropathien finden sich im Schrifttum im Vergleich zu den umfangreichen Studien des Nervensystems nur spärliche Mitteilungen über histologische Untersuchungen der nichtnervalen Gewebsstrukturen.

Unspezifische entzündliche Veränderungen der Haut im Bereich der Ulzera, Hyperkeratose, vermehrte und veränderte Schweißdrüsen im Vorfußbereich und komplette Denervierung mit Fehlen von Endkörperchen sowie der sensiblen Terminalfasern der Haut und Gefäße wurden 1970 von LASSMANN und PARTSCH (149), 1975 von DIEM et al. (78) beobachtet, ebenso wie die bereits im Jahre 1949 von JUGHENN, KRÜCKE und WADULLA (133) mitgeteilten und 1953 von VAN BOGAERT (35) bestätigten Gefäßveränderungen, nämlich Wandumbau der kleinen Arterien mit Wucherung sämtlicher Wandschichten bis zum vollständigen Verschuß, vereinzelt auch rekanalisierte Thromben. Diese Veränderungen wurden im

Bereich der trophischen Läsionen aufgefunden. Laut PLANCHON et al. (194) und POIRAUD (195) sind die größeren Gefäße weniger betroffen.

Übereinstimmend diagnostizieren alle Untersucher eine neurogene Atrophie der Muskeln (35, 62, 133, 194, 195, 229). Einzelne histologische Befunde von Knochen und Gelenken ergaben schwere Arthrose des Gelenkknorpels, verstärkten Umbau des Knochengewebes, diffuse Atrophie der kortikalen und spongiösen Anteile (189), außerdem Osteonekrosen, entzündliche Veränderungen und leere Markräume bei unauffälligen Blutgefäßen (35, 194, 195).

4.2.7 Röntgen- und Szintigraphiefunde

Bereits 1868 hat CHARCOT die "Neurogenen Osteoarthropathien" ausführlich beschrieben, die für die ulzeromutilierenden Neuropathien so charakteristisch sind und im radiologischen Schrifttum häufig unter dem Terminus "Akroosteolysen" behandelt werden (80, 138).

In den meisten Fällen zeigt das Röntgenbild pathologische Knochenläsionen im Vorfußbereich, am häufigsten Osteolysen der Metatarsalköpfchen und der Phalangen und eine diffuse Osteoporose des gesamten Fußskelets.

Reaktionslosen Knochenschwund, periostale Hüllen, zystische und usurartige Defektbildungen im Bereich der Mittelfußknochen und der Zehen beschreiben THEVENARD 1942 (257) und PARTSCH 1970 (186), konzentrische Atrophie der Röhrenknochen und unbenutzte Frakturen sahen KLEINSORGE und THIELE 1956 (139), auch Frakturen langer Röhrenknochen sind beschrieben (134).

Mit dem Bild einer "abgelutschten Zuckerstange" verglichen BUREAU und BARRIERE (54) den radiologischen Aspekt der Metatarsalknochen - die Diaphysen verschmälern sich, ihre Konturen werden unscharf, zerfließen schließlich. Ein persistierender

Epiphysenrest kann dann der Diaphyse wie eine "Baskenmütze" aufsitzen (3, 4). Die Knochen können wie "amputiert" aussehen (128).

1917 erwähnten GÖBELL und RUNGE (110) Luxationen und Gelenkdestruktionen, bei denen die Basis der Endphalanx dem Capitulum der Grundphalanx wie ein Helm aufsitzt, ähnliche Schilderungen finden sich bei THEVENARD (257).

In den fortgeschrittenen Fällen führt der Knochenschwund in Verbindung mit den Gelenkdestruktionen und Frakturen zu einem Zusammenbruch des Fußgewölbes mit Verplumpung des ganzen Fußes wie bei einem "Elefantenfuß" (110) oder einem "Klumpfuß" (94). Durch infektiöse Komplikationen entstehen Fisteln, Osteomyelitiden und eitrige Arthritiden (84, 189).

Meist steht die reaktionslose Osteolyse im Vordergrund, aber nach erfolgreicher Therapie sind auch reaktive Knochenveränderungen beschrieben: in etwa 18 % nach BARRIERE (12). Es handelt sich dabei um periostale und periartikuläre Verkalkungen und Verknöcherungen (3, 4, 80, 84).

Über den Zeitpunkt des Auftretens der Osteoarthropathie im Verlauf der neuropathischen Erkrankungen finden sich im Schrifttum nur wenige Angaben (80, 163, 189, 261). Bei Diagnosestellung aufgrund von Plantarulzera sind aber nach BARRIERE (12) bereits in 90 % der Fälle radiologische Veränderungen nachweisbar.

Unterschiede zwischen den einzelnen Erkrankungen ergeben sich hinsichtlich der bevorzugten Lokalisation:

Während beim Bureau-Barrière-Syndrom und bei der hereditären sensorischen Neuropathie die Vorfußregion, besonders das Großzehengrundgelenk, bevorzugt befallen ist, scheinen beim Diabetes mellitus an erster Stelle die Mittelfußgelenke und erst an zweiter Stelle die Vorfußgelenke betroffen zu sein (223).

Eine typische Rückfuß-Osteoarthropathie ist der tabische Plattfuß. Die Tabes unterscheidet sich von den anderen neurogenen Gelenkerkrankungen nicht nur durch stärkere osteoplastische Deformationen, sondern hauptsächlich durch den Befall der Knie- und Hüftgelenke und der Lendenwirbelsäule (tabische Spondylopathie). Häufig sind auch Frakturen großer Knochen mit schweren Dislokationen (70, 80).

Entsprechend der Lokalisation der Erkrankung an den oberen Extremitäten sind Veränderungen der Ellbogen- und Schultergelenke für die Syringomyelie typisch (80). Rundliche Defekte in den Phalangen zeigt das Röntgenbild bei der Lepra ebenso wie konzentrische Knochenatrophie und diffuse Osteoporose (70).

Tabelle 12 faßt die Lokalisation der Gelenkveränderungen bei den ulzeromutilierenden Neuropathien zusammen.

Tabelle 12: Bevorzugte Lokalisation der neurogenen Osteoarthropathie:

Bureau-Barrière	Vorfuß
Hereditäre Sensorische Neuropathie Typ I	Vorfuß
Diabetes mellitus	Mittelfuß
Tabes	Rückfuß, Knie, Hüftgelenke, Wirbelgelenke
Lepra	Phalangen
Syringomyelie	Ellbogen- und Schultergelenke

Szintigraphisch sind bei allen Formen der neurogenen Osteoarthropathie bereits frühzeitig Radionuklidanreicherungen mit Technetium 99 m - Pyrophosphat am Krankheitsherd nachweisbar; selbst röntgenologisch noch nicht faßbare Umbauzonen können mit dieser Methode aufgedeckt werden (163, 189). Damit stimmen die Untersuchungen von DIEM et al. (78) und von PLANCHON et al. (194) überein.

Die Knochenszintigraphie gilt deswegen als geeignete Methode zur Früherkennung und zur prognostischen Beurteilung von ulzeromutilierenden Neuropathien (275).

4.3 Ätiopathogenese der Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ

Die ulzeromutilierenden Neuropathien sind durch folgende gemeinsamen Merkmale gekennzeichnet:

1. Distal-symmetrische, akral prädominante sensorische Neuropathie mit dissoziierter Empfindungsstörung und typischem Verteilungsmuster vorwiegend an den unteren Extremitäten.
2. Vegetative Neuropathie in gleicher Ausdehnung.
3. Mehr oder minder ausgeprägte Schädigung des motorischen Systems im entsprechenden Areal.
4. Malum perforans und atrophische Veränderungen der Haut sowie Dysfunktion ihrer Anhangsgebilde.
5. Osteoarthropathie in engem lokalem Zusammenhang mit der Neuropathie und den Hautveränderungen.
6. Histologische und elektrophysiologische Gemeinsamkeiten, die ein spezielles Läsionsmuster des peripheren Nervensystems erkennen lassen, nämlich den bevorzugten Ausfall markloser Nervenfasern und Reduzierung der dünnkalibrigen Markfasern.
7. Normale oder gesteigerte arterielle Durchblutung.

Trotz unterschiedlichster Erkrankungen, die zu diesem Syndrom führen können, nämlich endogen-metabolischer, genetischer, exogen-toxischer oder infektiöser Störungen, scheinen die geweblichen Reaktionen des peripheren Nervensystems in eine gemeinsame "letzte pathogenetische Endstrecke" (224, 226) einzumünden. Geht man davon aus, daß es sich bei dieser Sonderform einer Neuropathie um das Endglied in der Kausalgenese der Haut- und Knochenveränderungen handelt, so stellt sich die Frage nach den letztendlich die klinische Symptomatik auslösenden Faktoren.

Zur Aufklärung über diese "Beziehungen des Nervensystems zu Gewebsveränderungen" (81) stehen 4 verschiedene Konzeptionen zur Diskussion:

1. Die Schutzfunktion des sensiblen Nervensystems.
2. Die neurovaskuläre oder Sympathikus-Theorie.
3. Die "trophische" Funktion der Nerven.
4. Die genetische Theorie.

4.3.1 Die Schutzfunktion des sensiblen Nervensystems

Die Notwendigkeit eines wirksamen Schutzes der Fußsohlen wird augenfällig bei Menschen, die barfuß oder in grobem Schuhwerk (Holzgaloschen) gehen und dabei besonders stark Kälte, Nässe oder Hitze ausgesetzt sind, wie es für die Patienten von BUREAU und BARRIERE (Landstreicher und in Armut lebende Bauern in feuchter Gegend der Loire) oder von ANDERSON (Bantu-Bevölkerung in Südafrika) zutrifft (3, 4).

Ähnliches gilt für die Patienten von BARRE, VAN BOGAERT, DIEM et al., GUILLAIN und DUBOIS, MICHEL und HORNSTEIN, SERVAJEAN, bei denen es sich bevorzugt um Arbeiter im Freien handelt (9, 37, 78, 115, 163, 219).

Einmalige Traumen oder wiederholte Mikrotraumen als Realisationsfaktoren für die Entwicklung des Krankheitsbildes setzen aber immer obligat die zugrundeliegende Affektion des Nervensystems voraus. Auch spielen vorausgegangene Operationen oder vorbestehende Fehlbildungen der Füße mit ungleichmäßiger Ver-

teilung des Körpergewichts auf die Fußsohlen eine Rolle. Die Ulzera erscheinen dann an den Stellen, die die Hauptlast tragen.

In ähnlicher Weise wirken sich Deformierungen der Fußarchitektur aus, wie sie bei Muskelatrophien und Paresen vorkommen. Andererseits ist eine erhaltene Muskelkraft von solchen Muskelgruppen, die für das Gehen verantwortlich sind, Voraussetzung dafür, daß überhaupt ein lokales Trauma zur Wirkung kommt. Das Gehen muß zumindest noch möglich sein (213) - bettlägerig Kranke entwickeln allenfalls unter bestimmten Bedingungen Dekubitalulzera, aber keine Fußsohlengeschwüre; Bettruhe ist vielmehr die Hauptstütze der Therapie. Das Gehen ist ja gerade deswegen so traumatisch, weil die Patienten keine Schmerzen verspüren und deswegen weder übergeordnete zentralnervöse noch reflektorische Schutzmechanismen ausgelöst werden. Selbst die lokale Regulation über Axonreflexe ist partiell aufgehoben.

Die Rolle lokaler Traumen als Auslöser für Geschwüre und Verstümmelungen an den schmerzunempfindlichen Fingerspitzen ist am besten bei der Lepra (211), bei der Syringomyelie bzw. der Morvan'schen Krankheit (77) und bei der hereditären sensorischen Neuropathie Typ II bekannt. Entsprechendes gilt für die ulzeromutilierenden Veränderungen auf dem Boden von peripheren oder zentralen Nervenschädigungen (vgl. Abschnitt 4.1.7).

Als Zeichen eines Mikrotrauma findet man häufig zu Beginn einer solchen "trophischen" Läsion ein kleines Hämatom an der Fingerspitze (211). Auch die Plantarulzera beginnen oft mit einer kleinen blutgefüllten Blase an einer Druckstelle (218 und eigene Untersuchungen).

Durch erlernte Schutzmaßnahmen sowie durch sorgfältige Pflege und Ruhigstellung lassen sich solche Traumen und ihre Folgen vermeiden (211).

Diese Erfahrungen sprechen dafür, daß dem Ausfall des Schmerz- und Temperatursinnes entscheidende ätiopathogenetische Bedeutung zukommt, da diese Leistungen des sensiblen Nervensystems beim Gesunden die Gewebe vor schädigenden Einflüssen schützen.

Für DENNY-BROWN (76) besteht kein Zweifel daran, daß der Ausfall der Schmerzempfindung die einzige Ursache der trophischen Geschwüre darstellt und er lehnt die Theorie von trophischen Nerven entschieden ab.

Auch P. K. THOMAS (262) hält den Sensibilitätsverlust für den Hauptfaktor bei der Entstehung der Haut- und Gelenkveränderungen. Was die Gelenkveränderungen anbetrifft, kann sogar eine unterschiedliche Lokalisation entsprechend dem Schwerpunkt der neurologischen Ausfälle beobachtet werden (vgl. Abschnitt 4.2.7).

Ein weiteres Argument für die Gültigkeit der Theorie von der Schutzfunktion des sensiblen Nervensystems, auf das DENNY-BROWN bereits hingewiesen hat, läßt sich aus zwei Krankheitsbildern ableiten, bei denen keine periphere Neuropathie vorliegt und somit auch kein Ausfall trophischer Funktionen, die über sensible oder vegetative Fasern vermittelt würden, noch ein Ausfall spezifischer "trophischer Nerven". Vielmehr ist die Unempfindlichkeit für Schmerzreize bei der kongenitalen Indifferenz gegenüber Schmerzreizen (49, 232), bzw. das Ausbleiben von Schutzreaktionen bei der Tabes dorsalis als einziger pathogener Faktor anzusehen.

Andererseits sind erbliche Fälle von primärer palmo-plantarer Hyperkeratose in Verbindung mit Hyperhidrose ohne zugrundeliegende Sensibilitätsstörungen untersucht worden, die keine Fußsohlengeschwüre entwickelten (56).

Ein zusätzliches Argument für die Gültigkeit der genannten Hypothese ergibt sich aus der Spezifität der zugrundeliegenden neurologischen Störung: die dissoziierte Empfindungsstörung

mit überwiegendem Ausfall des Schmerz- und Temperatursinnes und vegetativen Störungen beruht auf dem selektiven Schwund kleinkalibriger Nervenfasern mit einem Durchmesser von 1 - 3 Mikrometer. Allein dieser Nervenfasern-Läsionstyp ist für die Entstehung der ulzeromutilierenden Akropathie ausschlaggebend (224) und unterscheidet sich von dem Kaliberspektrum bei nichtmutilierenden sensiblen Neuropathien mit überwiegender Beeinträchtigung anderer Empfindungsqualitäten, wie es bei der Mehrzahl der diabetischen und alkoholischen Neuropathien der Fall ist.

4.3.2 Die neurovaskuläre oder Sympathikus-Theorie

Der Sympathikus ist für die Tonussteuerung der Hautgefäße verantwortlich. Die dafür erforderliche Impulsübermittlung erfolgt nicht über Synapsen im eigentlichen Sinne, sondern "auf Distanz", d. h. die Neurotransmitter-Substanzen diffundieren zum Erfolgsorgan (60, 129, 181).

Die Durchblutungsregulation der Haut ist besonders im Bereich der Akren von den arteriovenösen Anastomosen abhängig, die hier besonders dicht angehäuft und reichlich innerviert sind (111, 150, 181, 244). Sie unterliegen ausschließlich vasokonstriktorischem Einfluß, eine Eigenschaft, die besonders für die Durchblutungsregulation der Hände und Füße bedeutungsvoll ist (123). Nur durch Aufhebung noradrenerger sympathischer Stimulation ist eine Öffnung der Anastomosen und damit eine Steigerung der Hautdurchblutung bis auf das 20fache der Ruhedurchblutung möglich (111).

Aktiv dilatatorische Mechanismen kommen nur an weiter proximal gelegenen Hautarealen zur Geltung (67, 124). Zusätzlich ermöglichen lokal-chemische, mechanische und thermische Einflüsse auf die Hautgefäße eine Autoregulation auf lokaler Ebene (111).

Die Konstanz von Störungen der Schweißsekretion und der Hautdurchblutung als Zeichen einer Beteiligung des vegetativen Nervensystems am Syndrom der ulzeromutilierenden Akropathie legt die Vermutung nahe, daß es sich dabei nicht nur um eine Begleiterscheinung, sondern um ein wesentliches Element der Erkrankung handle und findet in zahlreichen Hypothesen zur Pathogenese ihren Niederschlag.

Als Vorläufer einer neurovaskulären Theorie kann die Lehre von der aufsteigenden Neuritis von GUILLAIN und DUBOIS 1914 (115) angesehen werden: ausgehend von einer peripheren Infektion infolge eines Mikrotrauma entwickle sich eine nach proximal fortschreitende Neuritis mit Befall des Rückenmarks, seiner Meningen und des Zentralkanals, wodurch sekundär trophische Läsionen in der Peripherie entstehen.

Nach dem Krankheitsmodell der Tollwut, Poliomyelitis und des Tetanus sollen Toxine oder Mikroben auch für die Entstehung der Syringomyelie und der ulzeromutilierenden Akropathie verantwortlich sein.

Nach Meinung BARRE's 1945 (9) liegt der Sitz der Erkrankung bei den familiären Akropathien in neurovegetativen Zentren des Diencephalon, während die erworbenen Formen auf reflektorischem Wege über das Rückenmark entstehen sollen: eine Alteration des sympathiko-vaskulären Systems in der Peripherie bewirke reflektorisch eine Störung der Durchblutungsregulation der grauen Substanz des Rückenmarks und erzeuge dadurch einen pathologischen Funktionszustand der Fasern, die die Temperatur- und Schmerzempfindung leiten; so komme es zu einem Circulus vitiosus zwischen Peripherie und Zentrum, wodurch die Ernährungsstörung der Gewebe unterhalten werde.

Als "familiäre neurovaskuläre Dystrophie der Extremitäten" bezeichnen JUGHENN, KRÜCKE und WADULLA 1949 (133) das Krankheitsbild, für dessen Entstehung sie pathologischen Verände-

rungen des Terminalretikulums in der Haut und lokalen Gefäßveränderungen im Bereich der Akropathie große Bedeutung beizumessen.

Ganz in den Vordergrund der Pathogenese stellt DÖRING 1948 (81) den Einfluß des vegetativen Nervensystems der Blutbahn auf die Mikrozirkulation. Ernährungsstörungen der Gewebe seien nicht Folge eines Ausfalls trophischer Nerven, sondern Folgen verminderter Durchblutung nach Ausschaltung des "Strombahnervensystems".

Auch VAN BOGAERT 1953 (36) betont die vasomotorische Komponente, die sich am Ende einer Reaktionskette entweder im Bereich der Endstrombahn der Haut (nach der RICKER'schen Relationspathologie) oder an den Vasa nervorum (nach SPERANSKY) auswirke. Die initiale Läsion liege im Bereich des Terminalretikulums in der Haut und breite sich (nach dem Muster der "névrite ascendante" von GUILLAIN und DUBOIS) auf Nervenstämme, Ganglien und Hinterwurzeln aus oder werde primär genetisch an einer dieser Stellen ausgelöst. Ohne Zeichen einer autonomen Entzündung wirke sich die neurale Regulationsstörung in erheblichem Ausmaß auf die kleinkalibrigen Gefäße des peripheren Netzes aus und münde letztendlich in Gefäßschädigungen, die ihrerseits wieder die Läsionen der Nerven, die sie begleiten, verschlimmern. So entstehe ein Teufelskreis.

Weil sich diese Hypothesen nicht auf pathologisch-anatomische Daten stützen konnten, versuchten 1957 und 1958 BUREAU und BARRIERE (54, 55) die Wissenslücke zu schließen, indem sie bei 7 Fällen eine Sympathektomie mit histologischer Untersuchung der Ganglien durchführten. Sie fanden dabei eine Hyperplasie und Hyperämie der Gefäße innerhalb der sympathischen Ganglien, außerdem Pyknose, Satellitose und Glia-Mesenchymatose.

Pathogenetisch stellen sie die Rolle des Sympathikus ganz in den Vordergrund und berufen sich dabei auf die Konstanz der klinischen vegetativen Symptome, der histologischen Befunde

und auf den therapeutischen Erfolg der Sympathektomie (letzteres ein Argument, das später zurückgenommen werden mußte, weil der therapeutische Erfolg beim Bureau-Barrière-Syndrom allenfalls auf die Bettruhe im Anschluß an den chirurgischen Eingriff zurückgeführt werden kann).

Auch bei diesen Autoren findet sich die Vorstellung einer aufsteigenden Nervenläsion, ausgehend von einer primären Alteration des Terminalretikulums in der Haut, mit Auswirkungen über einen Sympathikus-Reflex. Der reduzierte Gesundheitszustand ihrer Patienten infolge des chronischen Alkoholismus und der Unterernährung ermögliche eine "Diffusion" der Schädigung, also das Aufsteigen der Nervenerkrankung.

Unterschiede des klinischen Bildes der "Neurovaskulären Dystrophien" charakterisiert MATHIS-LEGER 1964 (161) durch Prädominanz der nervösen Komponente beim Thévenard-Syndrom und Prädominanz der vaskulären Komponente beim Bureau-Barrière-Syndrom.

In den Dissertationen von SEIGNON 1972 (218) und von SERVAJEAN 1972 (219) finden sich die Theorien von GUILLAIN und DUBOIS, VAN BOGAERT, BARRE und BUREAU und BARRIERE wieder. SERVAJEAN bezweifelt, daß sich der Schweregrad der ulzeromutilierenden Haut- und Knochenläsionen allein aus dem Versagen physiologischer Schutzmechanismen ausreichend ableiten lasse und formuliert damit einen Standpunkt, der vermutlich zur Entwicklung der neurovaskulären Hypothesen beigetragen hat.

Im Gegensatz dazu haben objektive Untersuchungen der Makro- und Mikrozirkulation immer wieder eine normale oder gesteigerte Durchblutung gezeigt.

THEVENARD erwähnt 1942 und 1953 normale Fußpulse, aber unterschiedliche Resultate der Oszillometrie (257, 258). BUREAU und BARRIERE berichten 1957 über normale Pulse und zum Teil erhöhten oszillometrischen Index am erkrankten Fuß (54).

Femoralisangiographien zeigten überwiegend gesteigerte und beschleunigte Zirkulation sowie eine Hypervaskularisation (3, 54, 62, 189, 217, 218). Normale Fußpulse und oszillometrische Befunde erwähnen DIEM (78), TEMIME (255), TEXIER (256) und WAREMBOURG (270). Erhöhte Hauttemperatur stellten MICHEL und HORNSTEIN, PARTSCH, WILKINSON und SALTER durch Thermographie fest (163, 189, 275).

Verkürzte arteriovenöse Kreislaufzeit konnten BAZEX et al. (17) nach intraarterieller Fluoreszein-Injektion feststellen. Vorher verabreichtes Lignocain, ein Lokalanästhetikum, normalisierte die Kreislaufzeit. Daraus leiteten sie ab, daß ein Kurzschluß-Syndrom vorliege, dessen Ursache ein gesteigerter Tonus der präkapillären Sphinkter sei. Die Kapillardurchblutung sei wegen des Shunt-Volumens vermindert. Das Lokalanästhetikum lähme die Sphinkteren und führe dadurch zu einer Normalisierung der Kapillardurchblutung und damit auch der Kreislaufzeit. Therapeutische Maßnahmen wurden aus diesem Phänomen abgeleitet (18, 19).

Die Hypothese von einer inadäquaten Blutversorgung der peripheren, besonders der akralen Gewebe als Folge sympathischer Denervierung versuchten SANDRI, BRUSCHI und CONTE 1976 (217) durch angiologische Studien zu stützen. Sie führen die nachweisbar vermehrte Durchblutung der Arteriolen und Venolen, die einem gesteigerten Shunt-Volumen entspricht, als Argument für eine verminderte Durchblutung der Kapillaren ins Feld: bei permanent geöffneten arteriovenösen Anastomosen komme es zu einem Anzapfsyndrom wie bei arteriovenösen Fisteln. Die daraus resultierende Ischämie auf dem Sektor der Mikrozirkulation sei eine der Ursachen für die trophischen Läsionen.

Obwohl eine Beweisführung auf diesem Gebiet naturgemäß schwierig ist, unternahm PARTSCH 1978 (189) den Versuch, durch quantitative Untersuchungen genauere Aussagen treffen zu können. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Steigerung der Durchblutung um das 20- bis 40fache der Norm korreliert mit der Schwere der Erkrankung.
(Untersuchungsmethode: Venenverschußplethysmographie und Isotopenperfusionssmessung)
2. Dennoch scheint das kapilläre Stromzeitvolumen nicht vermindert, sondern trotz Kurzschlußphänomen auf das 2- bis 5fache der Norm erhöht zu sein.
(Untersuchungsmethode: Xenon - Gewebesclearance)
3. Die lokale Durchblutungsregulation nach Ischämie und im Arbeitsversuch ist erhalten; mutmaßlich sind hierfür lokal-chemische Faktoren ausschlaggebend.
(Untersuchungsmethode: Reaktive Hyperämie)
4. Die autonome Denervierung ist durch Hypersensitivität der Gefäße im Adrenalin-Versuch nachweisbar.
("Denervationshypersensitivität")
5. Abschwächung oder Ausfall des Axonreflexes belegt die sensorische Störung.
6. Messungen des mutmaßlichen Shuntvolumens mithilfe von radioaktiv markierten Albuminpartikeln zeigen bei Patienten mit ulzeromutilierender Akropathie erhöhte Werte von 5 - 10 % gegenüber Gesunden, bei denen das Shuntvolumen unter 5 % liegt.

Aufgrund dieser Studien erscheint PARTSCH die Schlußfolgerung berechtigt, daß bei der Gesamt-Überperfusion der Extremität auf das im Durchschnitt 10fache der Norm ein Shunt-Volumen von 10 % nicht zu einer Verschlechterung der Gewebsnutrition führen dürfte.

Operative Ausschaltung der sympathischen Innervation der Extremitäten hat eine Durchblutungssteigerung um das 2- bis 3fache zur Folge, die in erster Linie der Haut zugute kommt. Dieser Effekt ist an Händen und Füßen besonders ausgeprägt und führt bei ischämisch gestörter Haut-Trophik zu einer Verbes-

serung der Prognose. Die Haut wird warm und trocken, arteriosklerotische Gangrän und variköses Ulkus heilen besser ab (198). Diese Beobachtungen sind ein starkes Argument gegen die Sympathikus-Theorie der ulzeromutilierenden Akropathie, da die chirurgische Sympathektomie keineswegs zu trophischen Hautveränderungen führt, sondern im Gegenteil ein therapeutisches Verfahren darstellt.

4.3.3 Die "trophische" Funktion der Nerven

Versteht man unter trophischen Störungen der Gewebe eine Beeinträchtigung ihres strukturellen Aufbaus oder ihrer Funktionstüchtigkeit, so besagt dieser Begriff nicht mehr als die neutralere Bezeichnung einer "krankhaften Veränderung". In der Dermatologie und Neurologie wird aber der Ausdruck "trophisch" für solche Schädigungen verwendet, die im Zusammenhang mit Innervationsstörungen der betreffenden Gewebe angesehen werden in Analogie zu der neurogenen Muskelatrophie (197, 216).

Die Beobachtung schwerer Veränderungen der Haut und ihrer Anhangsgebilde nach zentraler oder peripherer Denervierung, nämlich Atrophie oder Hyperkeratose, Störungen der Schweißsekretion, des Nagel- und Haarwachstums und der Durchblutung, hat schon vor über einem Jahrhundert Anlaß zu Hypothesenbildung über die pathophysiologischen Zusammenhänge gegeben. So hat SAMUEL 1860 die Existenz eigener trophischer Nerven postuliert, 17 Jahre später allerdings den Akzent mehr auf die trophische Funktion des Nervensystems im allgemeinen verlagert (215, 216). Die gleiche Meinung vertrat um die Jahrhundertwende SHERRINGTON (220), der glaubte, alle Nerven übten eine trophische Wirkung aus.

LEWIS und PICKERING (156, 262) erklärten 1936 alle sogenannten trophischen Veränderungen als Folgen der Ruhigstellung, des Sensibilitätsverlustes und mangelhafter Blutversorgung. Unter dem Eindruck der Relationspathologie Gustav RICKER's argumen-

tierte 1948 G. DÖRING in seinen "Trophikstudien", daß ein Nerv das Gewebe nicht ernähren könne, sondern nur das Blut, das in innervierter Blutbahn fließt: "das hypothetische trophische Nervensystem ist durch das nachgewiesene Nervensystem der Blutbahn zu ersetzen" und "der Verlust der Sensibilität alleine ist ungeeignet, als Ursache der Nekrose verwandt zu werden" (81).

Demgegenüber hatte DENNY-BROWN 1951 (76) keinen Zweifel daran, daß der Verlust der Schmerzempfindung als einzige Ursache des malum perforans anzusehen sei. Er hatte sich selbst davon überzeugen können, daß einfache Bettruhe zu schneller Heilung der Geschwüre führte, die nach Ausfall der sensiblen Schutzfunktion an den das Körpergewicht tragenden Stellen der Fußsohle entstanden waren. Entschieden lehnte er die Theorie vom Einfluß trophischer Nerven ab.

SUNDERLAND (230) sieht in der Regulation der Haut-Trophik eine gemeinsame Leistung des sensiblen und vegetativen Nervensystems und findet keinen Anhalt für die Existenz eigenständiger trophischer Nervenfasern. Nach SCHMITZ in seinem Beitrag im Jadassohn'schen Handbuch 1963 (237) wird die trophoneurotische Läsion als periphere Kreislaufstörung durch die Gefäßnerven vermittelt. In einem klinischen Beitrag zeigte BRAUN-FALCO 1952 (41) den Einfluß des efferenten Nervensystems auf den Sitz einer Neurodermitis diffusa: das Hautareal, das zu einem motorisch und vegetativ denervierten Gebiet gehörte, war von einer sonst generalisierten Neurodermitis ausgespart geblieben.

NIEBAUER zeigte 1962 (180) experimentell an Meerschweinchen eine Hemmung der allergisch-ekzematösen Reaktion durch Ausschaltung des Hypothalamus. Diese Beobachtung läßt einen modifizierenden Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Reaktionsbereitschaft der Haut erkennen. Neuroeffektorische Wirkungen des autonomen Nervensystems auf Zellen der Epidermis werden vermutet (116, 159, 276, 277).

Die neurogenen Transmittersubstanzen Acetylcholin, Histamin und Katecholamine könnten biochemischen Einfluß auf den Stoffwechsel der Epidermis ausüben (250); nach LASSMANN (150) ist die Wirkung aber auf die Gefäße, Schweißdrüsen, Haarwurzeln und glatten Haarmuskeln beschränkt. Möglicherweise werden vegetative Impulse auch über Bindegewebszellen (Fibrozyten und Mastzellen) vermittelt (120, 121) und könnten somit elementare Vorgänge steuern wie Stoffwechselmetabolismus, Salz/Wasser- und Säure/Basen-Haushalt, Aufrechterhaltung der Immunität sowie der mechanischen Kohärenz und Elastizität (122).

Eine humorale Beeinflussung der Haut durch das sensible Nervensystem könnte direkt oder über antidrome Impulse via Axonreflex (67) erfolgen. Dafür sprechen einige experimentelle Befunde: nach WHIMSTER hat die Nervenversorgung stimulierenden Einfluß auf das Wachstum der Haut (272); AMMERER et al. beobachteten nach Nervendurchtrennung gesteigerte Proliferationsraten von Zellen der subepidermalen Anteile der Haut im Gefolge einer beschleunigten Zellkinetik (De- und Regeneration) kleiner kutaner Nervenfaszikel (2). Geschmacksknospen von Kaninchen atrophieren nach sensibler Denervierung (102). Ausschaltung des efferenten (motorischen) Systems führt zu einer Abnahme der Mitoserate innerhalb der Haut, ohne die Wundheilung zu beeinflussen. Trophische Ulzerationen bei Ratten entwickeln sich nur nach sensibler Denervierung (Durchtrennung der Hinterwurzeln), wobei die Mitoserate aber unverändert bleibt (146).

Für die neuro-sekretorische Informationsübermittlung kommen Substanzen in Frage wie der "Epidermal Growth Factor = EGF", ein Polypeptidhormon, das die Proliferation und Keratinisierung der Epidermis anregt (72, 200, 243, 271) oder ein verwandtes Hormon, der "Nerve Growth Factor = NGF" (132, 222).

Weitere Hormone sollen keratinotrophe (165) und melanotrophe Wirkungen besitzen (164). Durch hemmenden Einfluß gewebeeigener Chalone (126, 205) kann man sich ein antagonistisches Prinzip in einem Regelmechanismus der Wachstumsvorgänge der Haut vorstellen.

4.3.4 Die genetische Theorie

Nachdem THEVENARD 1942 die Abgrenzung des Syndroms von der Syringomyelie gelungen war, konnte BARRE 1945 zwischen einer kongenitalen und einer erworbenen Affektion unterscheiden (9) und BUREAU und BARRIERE 1954 eine sporadische Form als eigenständiges Krankheitsbild identifizieren.

Die Übereinstimmung in der klinischen Symptomatologie und in den pathologisch-anatomischen Befunden zwischen den familiären und sporadischen Formen der ulzeromutilierenden Akropathie haben dann 1960 CAMBIER und 1970 THIVOLET dazu veranlaßt, eine gemeinsame, im Falle der sporadischen Form latente, genetische Disposition zu postulieren (63, 64, 261).

Die Gemeinsamkeit wäre durch die spezifische pathophysiologische Reaktionsbereitschaft des peripheren Nervensystems bzw. durch den daraus resultierenden besonderen Neuropathie-Typ gegeben im Sinne der von SLUGA sogenannten "letzten metabolischen Endstrecke", in die eine Vielzahl verschiedener Grundkrankheiten und akzidenteller Faktoren einmünden können (226). Im Falle eines rezessiven Erbgangs wäre es möglich, daß bei dem heterozygoten Träger einer phänotypisch nicht erkennbaren Chromosomenanomalie ein latenter Enzym- oder Strukturdefekt vorläge, der nur in Verbindung mit assoziierten exogenen Realisationsfaktoren klinisch manifest wird. Der Vererbungsmodus könnte auch geschlechtsgebunden sein.

Tatsächlich sind hereditäre Neuropathien mit nur minimal ausgeprägter Symptomatologie wie z. B. "burning feet" oder ohne jede klinische Symptomatik als "subklinische sensorische Neuropathie" mit minimaler Ausprägung an nur wenigen Neuronen beschrieben (89, 90). Auf der anderen Seite können für eine manifeste hereditäre Neuropathie unterschiedliche Gen-Loci verantwortlich sein (91). Genetisch determinierte Polyneuropathien machen ca. 10 % aller Polyneuropathiefälle aus, wobei die Anzahl von Abortiv- oder Übergangsformen ungeklärt bleibt (238, 239, 253).

Die Theorie von der genetischen Prädisposition erlaubt die Interpretation einiger bisher offen gebliebener Probleme:

1. Der Unterschied im Manifestationsalter zwischen den sporadischen und hereditären Formen könnte dadurch zustande kommen, daß sich das autosomaldominante Erb-leiden (HSN Typ I) frühzeitig und spontan phänotypisch durchsetzt, während latente Dispositionen nur in Verbindung mit weiteren Realisationsfaktoren zur Ausprägung kommen. Das Manifestationsalter der sporadischen ulzeromutilierenden Neuropathien ist somit mit dem der nichtmutilierenden Formen identisch.
2. Die Spezifität der Erkrankung der zu den A delta- und C-Fasern gehörigen kleinen Neurone ließe sich gut mit einem selektiven genetischen Defekt vereinbaren.
3. Die erstaunliche Tatsache, daß nur ein sehr geringer Anteil der an einer metabolisch-toxisch verursachten Polyneuropathie Erkrankten dabei eine ulzeromutilierende Akro-pathie entwickelt, hat bisher keine befriedigende Erklärung gefunden.

Diese Beobachtung gilt insbesondere für die diabetische und alkoholische Neuropathie. Bei der Amyloidose und anderen Speicherkrankheiten kommen chromosomale Störungen in Frage, die für den Stoffwechseldefekt und die Disposition zur Akropathie gleichzeitig verantwortlich sind.

4. Die Androtropie beim Bureau-Barrière-Syndrom könnte genetisch verankert sein. Der epidemiologisch häufigere Alkoholismus bei Männern ist kein schlüssiges Argument dagegen, weil nur ein minimaler Anteil aller Alkoholiker, die eine Polyneuropathie entwickeln, an einem Bureau-Barrière-Syndrom erkranken.
5. Die Bevorzugung der unteren Extremitäten bei den sporadischen Fällen gegenüber der HSN Typ I ist nur graduell und nicht prinzipiell; die - möglicherweise genetische - Gemeinsamkeit liegt in der Spezifität der betroffenen Faserpopulation. Mutmaßlich sind die unteren Extremitäten nur deswegen stärker betroffen, weil das Ausmaß der degenerativen Schädigung von der größeren Länge der Axone abhängig ist (214).

Auch im eigenen Krankengut fand sich eine hohe Übereinstimmung der klinischen, epidemiologischen und elektrophysiologischen Befunde unter den hereditären und "sporadischen" Fällen. Der elektrophysiologische Nachweis einer Beteiligung der oberen Extremitäten trägt zusätzlich zu den Gemeinsamkeiten des Krankheitskomplexes bei. Auch bei den eigenen Patienten konnten keine zusätzlichen exogenen Bedingungen aufgedeckt werden, die eine Manifestation der ulzeromutilierenden Akropathie erklären könnten in Abgrenzung zu den überwiegend nicht mutilierenden "blanden" Polyneuropathien.

So legt auch die vorliegende Arbeit die Wahrscheinlichkeit nahe, daß eine genetische Prädisposition die Voraussetzung dafür bildet, daß verschiedenartige lokale oder systematische Schädigungen zu einem konstanten Läsionstyp des peripheren Nervensystems mit selektivem Befall eines charakteristischen Kaliberspektrums führen.

4.4 Symptomatik im zeitlichen Verlauf und Therapie

Die ulzeromutilierende Akropathie beginnt akrodistal, mit Ausnahme der Syringomyelie immer an den unteren Extremitäten. Die oberen Extremitäten sind nur bei der hereditären sensorischen Neuropathie und der Syringomyelie klinisch manifestiert beteiligt, bei den anderen Formen läßt sich eine diskrete Neuropathie oft nur mittels der Bestimmung des sensiblen Aktionspotentials nachweisen.

Subjektive Symptome wie ziehende oder lanzinierende Schmerzen in den Fußgewölben oder Unterschenkeln, Parästhesien oder Taubheitsgefühl oder Brennen der Fußsohlen können den ulzeromutilierenden Veränderungen um Jahre vorausgehen (59, 189). Für das Bureau-Barrière-Syndrom fand sich aufgrund eigener Erhebungen eine Latenz von 4,3 Jahren bei jüngeren Patienten (unter 50 Jahre) und von 3,0 Jahren bei den Älteren. Eine Übersicht über das unterschiedliche Manifestationsalter der einzelnen Syndrome gibt der Abschnitt 4.2.1 und die Tabelle 8.

Die Erkrankung verläuft sehr langsam chronisch mit intermittierenden Schüben über Jahre und Jahrzehnte, zumal bei fehlender Schmerzempfindung keine Ruhigstellung erzwungen wird. Meist beginnt die Störung der Oberflächensensibilität mit einer dissoziierten Empfindungsstörung, also mit dem Ausfall des Schmerz- und Temperatursinnes, später können auch die anderen Sinnesqualitäten in Mitleidenschaft gezogen werden. Die Achillessehnenreflexe verschwinden regelmäßig. Früh manifestieren sich vegetative Symptome wie Hyperhidrose, Hyperämie und Ödem. An den Fußsohlen treten Hyperkeratosen auf.

Die Hautläsionen beginnen mit einer Blase oder Kruste und entwickeln sich rasch zu den typischen Fußsohlengeschwüren. Gewöhnlich werden gleichzeitig auch die ersten ossären Veränderungen aufgedeckt (52).

Motorische Störungen finden sich bei sorgfältiger Untersuchung in fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung (189). Muskelatrophien und Paresen führen zu Fehlbelastung und zusammen mit den mutilierenden Knochen- und Gelenkveränderungen schließlich zu einem Zusammenbruch der Fußarchitektur mit konsekutiven Gangstörungen. Unter diesen Bedingungen heilen die Geschwüre nicht ab, vielmehr nehmen die Verstümmelungen von Haut und Knochen allmählich zu, beschleunigt durch infektiös-entzündliche Komplikationen und durch chirurgische Interventionen.

Die Erkrankung bleibt klinisch auf die unteren Extremitäten beschränkt, die Sensibilitätsstörungen sind akrodistal betont und breiten sich nach proximal zu in der Regel nicht weiter als bis zum Knie aus.

Entsprechend den verschiedenen Grunderkrankungen ergeben sich Unterschiede in der Schwere und Dauer des Leidens. Während die ulzeromutilierende Akropathie beim Diabetes mellitus und beim Alkoholismus und auch bei der Lepra infolge der guten Behandelbarkeit einen leichten Verlauf nehmen kann, sind die Tabes, die hereditäre sensorische Neuropathie und die Amyloidose mehr ihrer Eigendynamik unterworfen mit schwererem und schicksalhafterem, im Falle der Amyloidose letalem Verlauf innerhalb von 7 - 10 Jahren.

Die Symptomatik im zeitlichen Verlauf gilt gleichermaßen für alle Formen mit Ausnahme der Tabes, bei der die Osteoarthropathie den neurologischen und dermatologischen Krankheitserscheinungen um Jahre vorausgehen kann.

Rechtzeitige Früherkennung wäre im Stadium der noch ausschließlich neurologischen Symptomatik möglich und könnte bei den sporadischen Formen zur Ausschaltung schädlicher Noxen oder, im Falle der familiären Formen, für prophylaktische pflegerische Maßnahmen genützt werden.

Szintigraphie und Thermographie eignen sich als diagnostische Hilfsmittel im Dienste der Früherkennung.

Als Grundlage der konservativen Therapie gilt die Ruhigstellung der erkrankten Extremität durch Bettruhe (12, 14, 15, 78, 128, 189, 194, 195, 213, 219, 268, 270). Durch gleichzeitige sorgfältige Pflege, Desinfektion, ausgewogene Ernährung und Alkoholabstinenz im Rahmen der Hospitalisation entstehen insgesamt so günstige Bedingungen, daß die chronischen Ulzerationen abheilen können und selbst Besserungen der Osteoarthropathien möglich sind (218, 219).

Darüber hinaus sind zahlreiche Therapieverfahren erprobt worden: antibiotische Behandlung (52, 195), lumbale Radiotherapie (52, 195), Sympathektomie (12, 52, 54, 55, 195, 219, 270), intraarterielle Lidocain- oder Hydergin- oder Kälberblutextrakt-Injektionen (17, 18, 19, 256, 268), Desarterialisation der Fußsohle (vollständige Resektion der Arteria plantaris medialis samt Anastomosen) (13, 53, 152) und orthopädische Versorgung mit Spezialsandalen (14, 15, 135, 189).

Über günstige Ergebnisse der plastischen Chirurgie mit der Technik gestielter sensibler Lappen berichtet SERVAJEAN (219). Nach monatelanger erfolgloser konservativer Behandlung erzielten GRABER et al. rasche Heilerfolge mit chirurgischer Exzision und Naht (113).

Nach den Erfahrungen von BARRIERE (12), POIRAUD (195) und PARTSCH (189) sind die Erfolge chirurgischer Therapie durch häufige Rezidive beeinträchtigt. Im besonderen Maße trifft dies für Patienten zu, bei denen Resektionen oder Amputationen notwendig geworden sind: durch Veränderung der Statik entstehen neue Druckstellen, die in kurzer Zeit ulzerieren, auch an dem bis dahin "gesunden" Fuß (195).

5. Schlußfolgerung

Wie die differentialdiagnostische Übersicht (vgl. Abschnitt 4.2) zeigt, handelt es sich bei den Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ um einen Krankheitskomplex mit klinischen, elektrophyysiologischen und pathologisch-anatomischen Gemeinsamkeiten. Bei einer Vielzahl unterschiedlicher Grunderkrankungen und akzidenteller Faktoren kann nur eine einheitliche, bisher noch nicht identifizierte Prädisposition dafür verantwortlich sein, daß die ätiologisch differenten Bedingungen in eine "letzte metabolische Endstrecke" einmünden, welche dann zur Ausprägung des Krankheitsbildes führt. Dafür spricht auch dessen Seltenheit im Vergleich mit der Häufigkeit der nicht mutilierenden Polyneuropathien.

Von den im Abschnitt 4.3 dargestellten Konzeptionen zur Ätiopathogenese hatten die Theorie von der trophischen Funktion der Nerven und von der Rolle des Sympathikus keine überzeugenden Anhaltspunkte für die Identifizierung eines prädisponierenden Faktors geliefert. Dagegen war die Bedeutung des sensiblen Nervensystems in seiner schützenden Funktion für die der Belastung des Körpergewichts ausgesetzten Gewebe deutlich geworden. Es hatte sich herausgestellt, daß nur ein Ausfall ganz spezieller Sinnesqualitäten (Temperatur und Schmerz) bzw. der zugehörigen ebenso umschriebenen Nervenfaserpopulation (A delta und C-Fasern) dem Bild der ulzeromutilierenden Akropathie zugrundeliegt.

Die akrodistale Lokalisation an den unteren Extremitäten und in diskreter Form auch an den oberen Extremitäten wurde mit der Länge der Axone und der damit verbundenen größeren Störanfälligkeit in Zusammenhang gebracht.

Die Gemeinsamkeit dieser elementaren Bedingungen mit der hereditären Form der ulzeromutilierenden Akropathie legt die Vermutung nahe, daß die zugrundeliegende Anfälligkeit auf der Ebene der zu den A delta und C-Fasern gehörenden Neurone liegt und genetisch verankert ist.

Trotz fehlender Hinweise auf familiäre Belastung bei den sporadischen Formen ist das Vorliegen eines latenten genetischen Defektes nicht ausgeschlossen, der nur unter bestimmten Bedingungen phänotypisch zur Manifestation kommt (63, 64, 90, 91). Eingehende epidemiologische und genetische Untersuchungen mit Chromosomenanalyse und HLA-Gewebetypisierung wären notwendig, um die Frage einer latenten genetischen Disposition bei den Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ zu klären.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird mit den Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ eine Gruppe von Erkrankungen vorgestellt, die nicht nur durch ihre klinische und medizingeschichtliche Besonderheit besticht, sondern auch als Modell für die Beziehungen zwischen Nervensystem und Haut angesehen werden kann.

Aufgrund eigener Ergebnisse bei insgesamt 37 Patienten und anhand von Literaturangaben werden das klinische Bild, der Verlauf, elektrodiagnostische, radiologische und histopathologische Befunde beim Bureau-Barrière-Syndrom, der diabetischen ulzeromutilierenden Akropathie, der hereditären sensorischen Neuropathie und der Amyloidose vom Typ Andrade zusammengestellt und analysiert.

Durch die Bestimmung von antidrom evozierten Aktionspotentialen vom Fingernerven beim Bureau-Barrière-Syndrom konnte eine hochgradige Erniedrigung der Amplitudenhöhe gegenüber gesunden Versuchspersonen festgestellt und damit eine bisher nicht bekannte Beteiligung der oberen Extremitäten bei dieser Erkrankung nachgewiesen werden.

Als gemeinsame Kennzeichen der Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ werden folgende Merkmale herausgestellt:

1. Symmetrische, akrodistal betonte sensorische Neuropathie mit dissoziierter Empfindungsstörung an den unteren Extremitäten. Unterschiedlich ausgeprägte Neuropathie der oberen Extremitäten.
2. Vegetative Neuropathie in gleicher Ausdehnung.
3. Beteiligung des motorischen Systems.
4. Charakteristisches Läsionsmuster des peripheren Nervensystems mit bevorzugter Schädigung der C- und A delta-Fasern.

5. Malum perforans der Fußsohle und "trophische" Hautveränderungen der Füße und distalen Unterschenkel.
6. Akral prädominante Osteoarthropathie - "Akropathie".
7. Normale oder gesteigerte arterielle Durchblutung.
8. Leicht bis mittelgradig verminderte motorische und leicht bis gravierend reduzierte sensible Nervenleitgeschwindigkeit.

Differentialdiagnostisch ergeben sich außer der Verschiedenartigkeit der Grundkrankheiten folgende Unterscheidungsmerkmale:

1. Das Bureau-Barrière-Syndrom ist wie die diabetische ulzeromutilierende Neuropathie eine Erkrankung überwiegend des fortgeschrittenen Erwachsenenalters, aber mit auffälliger Bevorzugung des männlichen Geschlechts, während die hereditäre sensorische Neuropathie bereits im Kindes- und Adoleszentenalter und die familiäre Amyloidose vom Typ Andrade in der 2. bis 3. Dekade ohne besondere Geschlechtsdisposition auftreten.
2. Die Beteiligung des autonomen Nervensystems führt zu überwiegend gleichartigen Symptomen an der Haut - mit Ausnahme der für die Bureau-Barrière-Patienten typischen Hyperhidrose und der bei den Diabetikern überwiegenden Anhidrose.
3. Die neurologische Differentialdiagnose zeigt geringfügige Varianten in der Weise, daß die oberen Extremitäten bei der hereditären sensorischen Neuropathie Typ I und II und bei der Syringomyelie im Gegensatz zu den übrigen Erkrankungen stärker beteiligt sind. Bei der Amyloidose steht der Verlust des Temperatursinnes mehr im Vordergrund.
4. Elektrophysiologisch unterscheidet sich die hereditäre sensorische Neuropathie Typ I durch eine nur leichte Verzögerung der motorischen Nervenleitgeschwindigkeit von den anderen ulzeromutilierenden Neuropathien, die hereditäre

sensorische Neuropathie Typ II durch das Fehlen einer motorischen Leitungsverzögerung und die Tabes durch das Fehlen jeglicher pathologischer Befunde in der Elektrodiagnostik.

5. Histopathologisch bieten sich die Amyloidablagerungen bei der Amyloidose, Bakteriennachweis bei der Lepra und Normalbefunde bei der Tabes als Unterscheidungsmerkmale bei sonst gleichartigem Nervenfasernläsionstyp an.
6. Die neurogene Osteoarthropathie bevorzugt je nach Grunderkrankung typische Lokalisationen, so den Vorfußbereich beim Bureau-Barrière-Syndrom und der hereditären sensorischen Neuropathie, den Mittelfuß beim Diabetes mellitus, Rückfuß, Kniegelenke und Lendenwirbelsäule bei der Tabes, Schulter- und Ellbogengelenke bei der Syringomyelie und die Phalangen bei der Lepra.
7. Blutchemische Untersuchungen, Liquordiagnostik, Tests auf enterale Resorptionsstörungen und quantitative Bestimmung der Vitamine der B-Gruppe sowie der Folsäurekonzentration im Serum ergaben weder Hinweise auf eine allen Krankheitsbildern gemeinsam zugrundeliegende Störung, noch auf differentialdiagnostische Unterscheidungsmerkmale, mit Ausnahme des Diabetes mellitus.

Ein weiterer Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Problematik der Entstehung von neurokutanen Erkrankungen bzw. mit der Kausalgenese geweblicher Veränderungen infolge der Erkrankung des Nervensystems. Mit Bezug auf historische Erklärungsmodelle werden 4 Konzeptionen zur Ätiopathogenese diskutiert.

Für die Theorie von der Schutzfunktion des sensiblen Nervensystems finden sich die stichhaltigsten Argumente. Die neurovaskuläre oder Sympathikus-Theorie hielt quantitativen Untersuchungen und pathophysiologischen Überlegungen nicht stand; die historischen Theorien von der aufsteigenden Neuritis und von der Mangeldurchblutung aufgrund einer Störung innerhalb

des Strombahnnervensystems sind überholt. Ob und in welchem Ausmaß ein direkter humoraler Einfluß sensibler Nerven auf die Gewebe möglich ist, läßt sich beim derzeitigen Kenntnisstand nicht entscheiden; gesichert ist nur die neurosekretorische Übertragung im Bereich der "vegetativen Peripherie". Für die Existenz eigenständiger "trophischer" Nerven gibt es keine Anhaltspunkte.

Die Ähnlichkeit der sporadischen mit den hereditären Formen hat zur Hypothese eines latenten Erbleidens geführt. Das Ursachenspektrum der trophischen Ulzera hat sich im Verlauf der letzten 100 Jahre von den luischen Erkrankungen, damals 54 %, zugunsten des Alkoholismus und des Diabetes mellitus verschoben, die gegenwärtig das Hauptkontingent mit zusammen 80 % stellen.

Die Erkrankung beginnt akrodistal mit den Symptomen der sensorischen Neuropathie: Verminderung des Schmerz- und Temperatursinnes, später auch der Vibrations- und Berührungsempfindung, Ausfall der Achillessehnenreflexe. Als Zeichen einer Mitbeteiligung des motorischen Systems treten distale Muskelatrophien auf.

Dann folgen Hautveränderungen: Hyperämie, Hyperhidrose, Ödem, Hyperkeratosen, schließlich Blasen und Ulzera. Dazu gesellen sich die charakteristischen Knochen- und Gelenkveränderungen: Osteoporose, Osteolysen, Luxationen und Frakturen.

Infektiöse Komplikationen wie Lymphangitis, Phlegmonen, Osteomyelitis, Sepsis und chirurgische Eingriffe können zu weiteren Mutilationen beitragen.

Die Lebenserwartung ist weniger von der Aktropathie als von der Eigendynamik der Grunderkrankung abhängig. Therapeutisch hat sich Ruhigstellung durch Bettruhe als wirksamste Maßnahme bewährt, doch sind in besonderen Fällen auch operative Korrekturen notwendig.

Bei den Neuropathien vom ulzeromutilierenden Typ handelt es sich um einen eigenständigen, bedauerlicherweise zu wenig bekannten Komplex von Krankheitsbildern, dessen zunehmende Kenntnis zu einer rechtzeitigen Früherkennung und damit zur Ausschaltung pathogener Risiko- und Realisationsfaktoren beitragen könnte. Besonders beim Alkoholismus und beim Diabetes mellitus, den häufigsten Krankheitsursachen, ließe sich der Verlauf günstig beeinflussen; inadäquate Therapieversuche und fortschreitende Verstümmelung von Zehen und Füßen wären vermeidbar.

7. Literaturverzeichnis

1. **Adams, R. D.**
Neurocutaneous diseases
in: Dermatology in general medicine
Fitzpatrick, T. B., Eisen, A. Z., Wolff, K.,
Freedberg, I. M., Austen, K. F. Eds.
Mc Graw - Hill Book Company New York (1979)
2. **Ammerer, H. P., Jurecka, W. Lassmann, H.**
Experimentelle Befunde bei De- und Regeneration
cutaner Nerven
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
3. **Anderson, I. F., Schulz, E. J.**
Sporadic ulcero-osteolytic neuropathy in the Bantu
Br. J. Derm. 85, Suppl. 7: 18 - 25 (1971)
4. **Anderson, I. F., Schorn, D.**
Sporadic ulcero-osteolytic neuropathy in Blacks
S. Afr. Med. J. 49: 1139 - 1141 (1975)
5. **Andrade, C.**
A peculiar form of peripheral neuropathy
Familial atypical generalized amyloidosis with special
involvement of the peripheral nerves
Brain 75: 408 - 427 (1952)
6. **Appenzeller, O., Ogin, G.**
Myelinated fibres in human paravertebral sympathetic
chain: white rami communicantes in alcoholic and diabetic
patients
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 37: 1155.- 1161 (1974)

7. **Badjekoff, B., Kilimoff, N., Trendafiloff, M.**
Zum klinischen Bild der Akropathia ulceromutilans et
deformans pseudosyringomyelitica
Derm W'schr. 154: 153 - 158 (1968)
8. **Balasz, S., Gebhart, W., Lassmann, G., Partsch, H.,
Sluga, E., Vass, K.**
Familiäre Form einer kombinierten sensorischen Neuro-
pathie
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
9. **Barré, J. A.**
Acropathies ulcéro-mutilantes avec troubles syringo-
myeliques. Discussion clinique et pathogénique
Rev. neurol. 77: 211 - 212 (1945)
10. **Barrière, H., Guiheneuc, P., Litoux, P., Welin, J.**
Etude de la vitesse de conduction nerveuse dans les
acropathies ulcéro-mutilantes de l'adulte
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 80: 610 - 614 (1973)
11. **Barrière, H., Litoux, P., Bureau, Mme B., Welin, M. J.**
Trois observations d'acropathie ulcéro-mutilante de
Thévenard chez l'enfant
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 81: 224 - 229 (1974)
12. **Barrière, H., Litoux, P., Bureau, B., Guiheneuc, P.,
Welin, J.**
Acropathies ulcéro-mutilantes acquises de l'adulte
Etude critique de 150 observations personnelles
Sem. Hôp. Paris 51: 595 - 599 (1975)
13. **Barrière, H., Litoux, P., Welin, J., Visset, J.**
Acropathies ulcéro-mutilantes de l'adulte. Echec de la
désarterialisation pédieuse. 2 observations
Ann. Derm. Vénéréol. 104: 79 (1977)

14. **Barrière, H., Litoux, P., Giraudet, G.**
Réflexions sur le traitement des acropathies ulcéro-mutilantes. Intérêt d'un appareillage amovible
Ann. Derm. Vénéréol. 104: 361 - 364 (1977)

15. **Barrière, H.**
Acropathies ulcéromutilantes
Therapeutische Umschau / Revue thérapeutique 35:
899 - 903 (1978)

16. **Barrière, H., Roubeix, Y.**
Séro - diagnostic de Stefansky et acropathies ulcéro-mutilantes
Ann. Derm. Vénéréol. 105: 417 - 419 (1978)

17. **Bazex, A., Montastruc, P., Bazex, J., Zemb, J.-P.**
Acropathie ulcéro-mutilante. Etude hémodynamique
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 82: 288 - 290 (1975)

18. **Bazex, A., Montastruc, P., Bazex, J., Darnaud, J., Zemb, J.-P., Goussaud, C.**
Mécanisme des lésions d'acropathie ulcéro-mutilante
La Nouvelle Presse médicale 4: 746 (1975)

19. **Bazex, A., Bazex, J., Joffre, F., Barré, A., David, J.**
Acropathie ulcéro-mutilante. Effets très favorables des injections quotidiennes intraartérielles de Lignocaine
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 82: 154 (1975)

20. **Benninghoff, A., Goerttler, K.**
Lehrbuch der Anatomie des Menschen
Urban und Schwarzenberg, München Wien Baltimore (1979)

21. **Bernhardt, W.**
Polyneuropathien und erworbene Stoffwechselstörungen.
Beispiele: Alkoholismus; Malabsorption
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 83: 1018 - 1029 (1977)
22. **Bischoff, A.**
Die alkoholische Polyneuropathie
Dtsch. med. Wschr. 96: 317 - 322 (1971)
23. **Bischoff, A.**
Diabetische Neuropathie
Dtsch. med. Wschr. 93: 237 - 241 (1968)
24. **Bischoff, A.**
Neurologische Erkrankungen bei Diabetes mellitus
in: Diabetologie in Klinik und Praxis
Hrsg.: Mehnert, H., Schöffling, K.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
25. **Bischoff, A.**
Die autonome (viszerale) diabetische Neuropathie
Therapeutische Umschau / Revue thérapeutique 33:
605 - 611 (1976)
26. **Bischoff, A.**
Die diabetische Neuropathie
in: Handbuch der inneren Medizin 7, 2 B
Hrsg.: Schwiegck, H.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1977)
27. **Bischoff, A.**
Polyneuropathien bei angeborenen metabolischen Störungen:
bei Diabetes mellitus, bei der Refsum'schen Krankheit
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 83: 1012 - 1018 (1977)

28. **Bischoff, A., Lütschg, J., Meier, Cl.**
Polyneuropathie bei Vitamin B₁₂- und Folsäure-Mangel.
Klinisch-histopathologische Studie mit elektronen-
mikroskopischer Analyse des Nervus suralis
Münch. med. Wschr. 117: 1593 - 1598 (1975)
29. **Bischoff, A.**
Ultrastruktur der Hautnerven und cutanen sensorischen
Endformationen im menschlichen Praeputium
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
30. **Bischoff, A., Curti, R.**
Histologische Befunde am peripheren Nervensystem bei
einem Fall von kongenitaler sensorischer Neuropathie mit
Anhidrose
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
31. **Bishop, G. H.**
The relation of nerve fiber size to modality of sensation
in: Advances in biology of skin, I, Cutaneous innervation
Montagna, W., Scott Van, E. J., Stoughton, R. B., Eds.
Appleton - Century - Crofts, New York (1960)
Pergamon Press
32. **Blobel, H., Bammer, H., Janzen, R. W., Weisner, B.**
Polyneuropathie bei Amyloidose
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 83: 1082 - 1084 (1977)
33. **Bodechtel, G.**
Erkrankungen des peripheren Nervensystems
in: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

34. **Bogaert, L. van**
Sur les arthropathies mutilantes symétriques des
extrémités inférieures et leurs rapports avec la
syringomyelie
Presse méd. 48: 1026 - 1032 (1940)

35. **Bogaert, L. van**
Etude histopathologique d'une observation d'arthropathie
mutilante symétrique familiale
Acta Neurol. Psych. Belg. 53: 37 - 53 (1953)

36. **Bogaert, L. van**
Essai de classement et d'interprétation de quelques
acro-ostéolyses mutilantes et non mutilantes actuelle-
ment connues
Acta Neurol. Psych. Belg. 53: 90 - 115 (1953)

37. **Bogaert, L. van**
Familial ulcers, mutilating lesions of the extremities,
and acro-osteolysis
Br. med. J. 2: 367 - 371 (1957)

38. **Bohnstedt, R. M.**
Hautkrankheiten der Handteller und Fußsohlen
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A. Bd. IV
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1960)

39. **Bourlond, A.**
Cutaneous Innervation
J. Invest. Derm. 67: 106 - 109 (1976)

40. **Bradley, W. G.**
Diseases of the spinal roots
in: Peripheral Neuropathy I
Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)

41. **Braun - Falco, O.**
Zum Einfluß des Nervensystems auf den Sitz einer Neuro-
dermitis diffusa
Derm. Wschr. 126: 1026 - 1030 (1952)

42. **Braun - Falco, O.**
Dermatologie und Venerologie
Springer, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo (1984)

43. **Breathnach, A. S.**
Embryology of human skin. A review of ultrastructural
studies. The Herman Beerman lecture
J. Invest. Derm. 57: 133 - 143 (1971)

44. **Breathnach, A. S.**
Electron microscopy of cutaneous nerves and receptors
J. Invest. Derm. 67: 8 - 26 (1977)

45. **Breathnach, A. S.**
Development of human cutaneous nerves
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273

46. **Breathnach, A. S.**
Freeze - fracture replication of peripheral nerve
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273

47. **Breathnach, A. S.**
Development and differentiation of dermal cells in man
J. Invest. Derm. 71: 2 - 8 (1978)

48. **Bruns**
Ein Fall von familialer symmetrischer Gangrän und Arthropathie an den Füßen, möglicherweise beruhend auf familialer Syringomyelie im Lumbosakralmarke
Neur. Centralbl. 12: 599 - 601 (1903)
49. **Brunsting, L. A.**
Case 19: Congenital absence of pain
Arch. Derm. 85: 684 - 685 (1962)
50. **Buchthal, F., Rosenfalck, A., Behse, F.**
Sensory potentials of normal and diseased nerves
in: Peripheral Neuropathy I
Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)
51. **Bureau, Y., Delaunay, Jarry, Barrière, H.**
Acropathie mutilante des pieds pseudo-syringomyélique
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 61: 176 - 178 (1954)
52. **Bureau, Y., Barrière, H.**
Acropathies pseudo-syringomyéliqués des membres inférieurs
Sem. Hôp. Paris 31: 1419 - 1429 (1955)
53. **Bureau, Y., Barrière, H., Ferron, A. de**
Acropathie ulcéromutilante pseudo-syringomyélique non familiale des membres inférieurs. Résultats d'une intervention chirurgicale sur les communications artério-veineuses plantaires
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 64: 785 - 786 (1957)
54. **Bureau, Y., Barrière, H., Kerneis, J. P., Ferron, A. de**
Acropathies ulcéro-mutilantes pseudo-syringomyéliqués non familiales des membres inférieurs
Presse méd. 94: 2127 - 2132 (1957)

55. **Bureau, Y., Barrière, H.**
Acropathies ulcéro-mutilantes pseudo-syngomyéliques
non familiales des membres inférieurs
Arch. Belg. Derm. Syph. T XIV: 412 - 422 (1958)
56. **Bureau, Y., Barrière, H. Thomas, M.**
Hippocratisme digital congénital avec hyperkératose
palmo - plantaire et troubles osseux
Ann. Derm. 86: 611 - 622 (1959)
57. **Bureau, Y., Barrière, H.**
Ulcerating and mutilating trophic lesions of the lower
limbs
Br. J. Derm. 70: 372 - 377 (1958)
58. **Bureau, Y., Barrière, H., Témime, P., Privat, Y.,
Laugier, J. C., Follana, J.**
Acropathie ulcéro-mutilante de Bureau et Barrière.
Présentations de malades
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 80: 44 - 45 (1973)
59. **Burg, G., Burg, D.**
Dermatosen durch Neuropathien
in: Fortschritte der praktischen Dermatologie und
Venerologie 10: 28 - 35 (1983)
Hrsg.: Braun - Falco, O., Petzold, D.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1983)
60. **Burnstock, G.**
Autonomic neuroeffector junctions - reflex vasodilatation
of the skin
J. Invest. Derm. 69: 47 - 57 (1977)

61. **Cabré, J.**
Anhang: Familiäre Amyloidpolyneuropathie vom portugiesischen Typ
in: Spezielle Dermatologie III
Hrsg.: Korting, G. W.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

62. **Calas, E., Castelain, P.-Y., Serratrice, J., Follana, J.**
Acropathie ulcéro-mutilante de Bureau et Barrière
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 82: 39 - 40 (1975)

63. **Cambier, J., Lefèvre, J. P.**
Acropathies ulcéro-mutilantes
Rev. Prat. Paris 10: 2043 - 2046 (1960)

64. **Cambier, J.**
Maladie de Thévenard ou neuropathie sensitive héréditaire de Denny-Brown
Presse méd. 70: 2446 - 2448 (1962)

65. **Casey, E. B., Le Quesne, P. M.**
Electrophysiological evidence for a distal lesion in alcoholic neuropathy
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 35: 624 - 630 (1972)

66. **Cavanagh, J. B.**
The significance of the "dying back" process in experimental and human neurological disease
Int. Rev. exp. Path. 3: 219 - 267 (1964)

67. **Chapman, L. F.**
Mechanisms of the flare reaction in human skin
J. Invest. Derm. 69: 88 - 97 (1977)

68. Chevrant-Breton, J., Laudren, A., Mazéas, D. Doudard, L.,
Ramée, M.-P., Lancien, G.
Maladie de Fabry
Lymphoedème et acropathie ulcéro-mutilante - un cas
Ann. Derm. Vénéréol. 108: 899 - 902 (1981)
69. Cicmir, I., Berger, H., Gries, F. A.
Die diabetische Polyneuropathie
Dtsch. Ärzteblatt 80: 23 - 29 (1983)
70. Cockshott, W. P., Braband, H.
Tropische Erkrankungen
in: Lehrbuch der Röntgendiagnostik III
Hrsg.: Schinz, H. R., Baensch, W. E., Frommhold, W.,
Glauner, R., Uehlinger, E., Wellauer, J.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1966)
71. Cohen, A. S., Benson, M. D.
Amyloid neuropathy
in: Peripheral Neuropathy II
Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)
72. Cohen, S., Carpenter, G.
Human epidermal growth factor: isolation and chemical and
biological properties
Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72: 1317 - 1321 (1975)
73. Coimbra, A., Andrade, C.
Familial amyloid neuropathy: an electron microscope study
of the peripheral nerve in five cases
I. Interstitial changes
Brain 94: 199 - 206 (1971)

74. Creff, P.
Contribution à l'étude des acropathies ulcéro-mutilantes
Thèse, Paris (1952)
75. Cunliffe, W. J.
The skin and the nervous system
in: Textbook of Dermatology II
Rook, A., Wilkinson, D. S., Ebling, F. J. G. Eds.
Blackwell scientific Publ., Oxford (1979)
76. Denny-Brown, D.
Hereditary sensory radicular neuropathy
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 14: 237 - 252 (1951)
77. Dereux, J. F.
Panaris analgésiques de Morvan et acropathie
ulcéro-mutilante
Sem. Hôp. Paris 46: 442 - 446 (1970)
78. Diem, E., Wolf, G., Oppolzer, R.
Zur Kenntnis der nicht-familiären sogenannten sporadi-
schen Acropathia ulceromutilans der unteren Extremitäten
(Bureau-Barrière-Syndrom)
Z. Hautkr. 50: 13 - 24 (1975)
79. Diem, E., Zajc, J.
Neurotrophische Plantarulzera bei Myelodysplasie
Der Hautarzt 32: 292 - 295 (1981)
80. Dihlmann, W.
Degenerative Gelenkerkrankungen
in: Lehrbuch der Röntgendiagnostik II
Hrsg.: Schinz, H. R., Baensch, W. E., Frommhold, W.,
Glauner, R., Uehlinger, E., Wellauer, J.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

81. **Döring, G.**
Trophikstudien
Z. Nervenhlkd. 158: 449 - 502 (1948)

82. **Döring, G.**
Allgemeines zur "Trophik"
Acta neuroveg. 3: 154 - 170 (1952)

83. **Drigalski, J. von, Marschelke, J., Meigel, W.**
Neurotrophische Ulzera nach Exhairesse des Nervus
trigeminus I/II
Der Hautarzt 32: 376 - 378 (1981)

84. **Duverne, J., Mounier, R., Gogue, Y., Perret, Mme.**
Acropathie mutilante de Bureau et Barrière survenue
après brulure et carcinome bronchique à métastases
cutanées
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 80: 131 - 134 (1973)

85. **Dyck, P. J., Lambert, E. H.**
Dissociated sensation in amyloidosis
Arch. Neurol. 20: 490 - 507 (1969)

86. **Dyck, P. J., Lambert, E. H., Nichols, P. C.**
Quantitative measurement of sensation related to
compound action potential and number and sizes of
myelinated and unmyelinated fibers of sural nerve
in health, Friedreich's ataxia, hereditary sensory
neuropathy, and tabes dorsalis
in: Handbook of electroencephalography and clinical
neurophysiology 9
Cobb, W. A., Rémond, A. Eds.
Elsevier Publishing Co. Amsterdam (1971)

87. Dyck, P. J.
Quantitation of cutaneous sensation in man
in: Peripheral Neuropathy I
Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)
88. Dyck, P. J., Ohta, M.
Neuronal atrophy and degeneration predominantly
affecting peripheral sensory neurons
in: Peripheral Neuropathy II
Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)
89. Dyck, P. J., Karnes, J. L., Windebank, A. J., Sparks, M.,
Stevens, J. C., O'Brien, P. C.
Minimal pathologic expression of a mutant gene for
hereditary motor and sensory neuropathy
Mayo Clin. Proc. 58: 419 - 425 (1983)
90. Dyck, P. J., Low, P. A., Stevens, J. C.
"Burning feet" as the only manifestation of dominantly
inherited sensory neuropathy
Mayo Clin. Proc. 58: 426 - 429 (1983)
91. Dyck, P. J., Ott, J., Moore, S. B., Swanson, C. J.,
Lambert, E. H.
Linkage evidence for genetic heterogeneity among
kinships with hereditary motor and sensory neuropathy,
type I
Mayo Clin. Proc. 58: 430 - 435 (1983)
92. Ellenberg, M.
Diabetic neuropathic ulcer
J. Mt. Sinai Hosp. 35: 585 - 594 (1968)

93. **Ellenberg, M.**
Diabetic neuropathy
in: Diabetes mellitus. Theory and practice
Ellenberg, M., Rifkin, H. Eds.
Mc Graw - Hill Co., New York (1970)
94. **Ellenberg, M.**
Diabetic foot
NY State J. Med. 73: 2778 - 2781 (1973)
95. **Erbslöh, F.**
Veränderungen des Zentralnervensystems bei Krankheiten
und abnormen Pigmentationen der Haut
in: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und
Histologie 13, 2
Hrsg.: Lubarsch, O., Henke, F., Rössle, R., Scholz, W.
Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1958)
96. **Erbslöh, F.**
Peripheres Nervensystem: Polytope Erkrankungen
(Polyneuritiden)
in: Almanach für Neurologie und Psychiatrie
Hrsg.: Schulte, W.
J. F. Lehmanns Verlag, München (1967)
97. **Finlay, A. Y.**
Trigeminal trophic syndrome
Arch. Dermatol. 115: 1118 (1979)
98. **Förster, F. J., Heine, H., Schaeg, G.**
Histophysiology of the vegetative peripheral nervous
system of skin
Arch. Derm. Res. 254: 295 - 302 (1975)

99. Foerster, O.

Störungen der Sensibilität

Die Störungen der vegetativen Funktionen

in: Handbuch der Neurologie, Ergänzungsband II

Hrsg.: Lewandowsky, M., Bumke, O., Foerster, O.

Julius Springer Verlag, Berlin (1928)

100. Foerster, O.

Über die Vasodilatatoren in den peripheren Nerven
und hinteren Rückenmarkswurzeln beim Menschen

Dtsch. Z. Nervenhlk. 107: 41 - 56 (1929)

101. Freeman, A. G.

Neurotrophic ulceration of the face with erosion of the
ala nasi in vascular disorders of the brainstem

Br. J. Derm. 78: 322 - 331 (1966)

102. Fujimoto, S., Murray, R. G.

Fine structure of degeneration and regeneration in dener-
vated rabbit vallate taste buds

Anat. Rec. 168: 393 - 413 (1970)

103. Ganong, W. F.

Physiologie der Nerven- und Muskelzellen

Haut-, Tiefen- und viscerele Sensibilität

in: Lehrbuch der Medizinischen Physiologie

Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1979)

104. Gasquel

Thèse, Paris (1890)

zit. nach Huriez, C., Dupriez, M. Y. s. Nr. 128

105. Gerstenbrand, F., Sluga, E., Steinböck, G., Struppler, A.

Über eine erbliche Form der sensorischen Neuropathie

in: Wiener Symposium, s. Nr. 273

106. Gertler, W.

Trophangioneurosen der Haut

in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten III

Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A.

Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1959)

107. Gertler, W.

Trophangioneurosen der Haut

in: Dermatologie und Venerologie III

Hrsg.: Gottron, H. A., Schönfeld, W.

Thieme-Verlag, Stuttgart (1959)

108. Gibbels, E., Weinmann, S., Schorre, W.

Subklinischer Diabetes und Polyneuropathie

Münch. med. Wschr. 118: 1657 - 1660 (1976)

109. Göbell, R., Runge, W.

Zwei Fälle von familiärer Trophoneurose der unteren
Extremitäten

Münch. med. Wschr. 61: 102 - 103 (1914)

110. Göbell, R., Runge, W.

Eine familiäre Trophoneurose der unteren Extremitäten

Arch. Psychiatr. Nervenkr. 57: 297 - 364 (1917)

111. Golenhofen, K.

Physiologie der Hautdurchblutung

in: Allgemeine Dermatologie I

Hrsg.: Korting, G. W.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)

112. Golenhofen, K.

Physiologie der Hautsinne

in: Allgemeine Dermatologie I

Hrsg.: Korting, G. W.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)

113. Graber, W., Häfliger, M., Panizzon, R.
Chirurgische Therapie des diabetischen Malum perforans
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 62: 1405 - 1409 (1973)
114. Graciansky, P. de, Sirkis, L.
Acropahtie ulcéro-mutilante non familiale
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 79: 214 - 215 (1972)
115. Guillain, G., Dubois, J.
Sur une affection mutilante des extrémités inférieures
Annales de Médecine 1: 553 - 570 (1914)
116. Hagen, E.
Zur Innervation der Haut
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Ergänzungswerk I
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1968)
117. Handwerker, H. O., Zimmermann, M.
Die Afferenzen: nervöse Strukturen der Nociception
in: Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems
Hrsg.: Sturm, A., Birkmayer, W.
Fischer, Stuttgart (1976)
118. Hartschuh, W., Weihe, E.
Der Effekt der Denervierung auf Merkelzell - Axon -
Komplexe bei verschiedenen Spezies
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
119. Hashimoto, K.
Fine structure of perifollicular nerve endings in human
hair
J. Invest. Derm. 59: 432 - 441 (1973)

120. Heine, H., Schaeg, G.
Histophysiologie der vegetativen Peripherie
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
121. Heine, H., Schaeg, G.
Zur Ultrastruktur der Beziehungen zwischen terminalen
vegetativen Nervenfasern, der Grundsubstanz und Zellober-
flächendifferenzierungen
Anat. Anz. 141: 66 - 77 (1977)
122. Heine, H., Schaeg, G.
Informationssteuerung in der vegetativen Peripherie
Z. Hautkr. 54: 590 - 598 (1979)
123. Hensel, H.
Physiologie der Arterien und der arteriellen Durchblutung
in: Angiologie
Hrsg.: Heberer, G., Rau, G., Schoop, W.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)
124. Herxheimer, A.
The autonomic innervation of the skin
in: Advances in biology of skin I
Montagna, W. Ed.
Pergamon Press, Oxford - London - New York - Paris (1960)
125. Hirschmann, J.
Über das Zustandekommen trophischer Gewebsveränderungen
nach Verletzungen peripherer Nerven
Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der
Psychiatrie und Neurologie 3: 5 - 56
Carl Marhold Verlagsbuchhandlung, Halle (Saale) (1952)

126. Houck, J. C.
Chalones
North-Holland Publ. Co., Amsterdam - Oxford
American Elsevier Publ. Co., Inc., New York (1976)
127. Hübner, G., Lautenschlager, R., Neundörfer, B., Kuhn, H.
Hereditäre neuropathische Amyloidose vom portugiesischen
Typ
Acta neuropath. (Berl.) 34: 359 - 363 (1976)
128. Huriez, C., Dupriez, M.-Y.
Evolution du problème des maux perforants plantaires
Annales de Dermatologie 98: 361 - 376 (1971)
129. Jabonero, V.
Die anatomischen Grundlagen der peripheren Neurosekretion
Acta Neurovegetativa, Suppl. VI., Springer, Wien (1955)
130. Jacob, W., Schrader, A., Wild, H.
Klinische Beobachtungen zur Frage der sogenannten
neuro-vasculären Dystrophie. (Ulcerierende Akropathie)
Dtsch. Z. Nervenheilk. 172: 309 - 320 (1954)
131. Janzen, R., Balzereit, F.
Polyneuropathie bei Alkoholabusus
Internist 9: 260 - 263 (1968)
132. Jarrett, A.
The physiology and pathophysiology of the skin
Academic Press, London - New York (1973)
133. Jughenn, H., Krücke, W., Wadulla, H.
Zur Frage der familiären Syringomyelie
Arch. Psychiat. Nervenkr. 182: 153 - 176 (1949)

134. Jusic, A., Radosevic, Z., Grcevic, N., Hlavka, V.,
Petricevic-Migic, R., Hartl-Prpic, V.
"L'acropathie ulcéro-mutilante familiale" with involve-
ment of the distal mixed nerves and long bones fractures
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 36: 585 - 591 (1973)
135. Kelly, P. J., Coventry, M. B.
Neurotrophic ulcers of the feet
J. A. M. A. 168: 388 - 393 (1958)
136. Kind, R.
Zum Syndrom der Akroosteopathia ulcero-mutilans
Thévenard
Z. Hautkr. 51: 927 - 932 (1976)
137. Kind, R., Hornstein, O. P.
Akroosteopathia ulcero-mutilans bei einem Kunststoff-
arbeiter
Dtsch. med. Wschr. 100: 1001 - 1007 (1975)
138. Klaus, E., Rocek, V., Burda, M.
Ein Fall von idiopathischer Acroosteolyse
Der Radiologe 5: 167 - 170 (1969)
139. Kleinsorge, H., Thiele, G.
Akroosteolyse
Dtsch. med. Wschr. 81: 1785 - 1790 (1956)
140. Klingmüller, G.
Pathologie und Klinik der Lepra
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Ergänzungswerk IV
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1970)

141. Klingmüller, G.
Nervenveränderungen bei Lepra
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
142. Knoche, H., Addicks, K.
Morphologische Grundlagen des peripheren vegetativen
Nervensystems
in: Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems I
Hrsg.: Sturm, A., Birkmayer, W.
Fischer, Stuttgart (1976)
143. König, F., Neundörfer, B., Kömpf, D.
Polyneuropathien im höheren Lebensalter
Dtsch. med. Wschr. 109: 735 - 737 (1984)
144. Kozłowski, K., Hanicka, M., Garapich, M.
Neurogene ulcerierende Akropathie
Mschr. Kinderheilk. 119: 169 - 175 (1971)
145. Krönert, K.
Die diabetische Neuropathie des autonomen Nervensystems
aus internistischer Sicht
Internist 25: 607 - 612 (1984)
146. Kulagin, A. N.
The effect of division of the anterior and posterior
roots of the spinal cord on the mitotic activity of the
epidermis and the rate of healing of cutaneous wounds in
rats
Bull. Exp. Biol. Med. 49: 525 - 527 (1960)

147. Lambert, E. H., Dyck, P. J.
Compound action potentials of sural nerve in vitro in
peripheral neuropathy
in: Peripheral Neuropathy I
Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)
148. Lamontagne, A., Buchthal, F.
Electrophysiological studies in diabetic neuropathy
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 442 - 452 (1970)
149. Lassmann, G., Partsch, H.
Hereditäre sensorische Neuropathie
Dtsch. Z. Nervenheilk. 197: 330 - 344 (1970)
150. Lassmann, G.
Lichtmikroskopische Untersuchungen der Innervation der
Haut
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
151. Lee, S., Kim, J. G., Han, D.-Y.
Durch Spondylolisthesis bedingte neurotrophische Ulzera
an den Fersen
Der Hautarzt 29: 386 - 388 (1978)
152. Lefaucher, C., Bardoux, J., Fréneaux, B.
La désartérialisation pédieuse dans le traitement des
troubles trophiques de l'acropathie ulcéro-mutilante
La Nouvelle Presse médicale 4: 2325 - 2326 (1975)
153. Lefèvre, J.-P., Cambier, J.
Troubles trophiques au cours des affections du système
nerveux périphérique
Rev. Prat. Paris 10: 2057 - 2058 (1960)

154. **Leplat, E. C.**

Sur le mal perforant du pied
Thèse de Médecine, Paris (1855)
zit. nach Said, G. s. Nr. 213

155. **Lever, W. F.**

Embryology of the skin
in: Histopathology of the skin
Lever, W. F., Schaumburg - Lever, G. Eds.
J. B. Lippincott Co., Philadelphia (1983)

156. **Lewis, T., Pickering, G. W.**

Circulatory changes in the fingers in some diseases
of the nervous system, with special reference to the
digital atrophy of peripheral nerve lesions
Clin. Sci. 2: 149 - 183 (1936)

157. **Lockmann, D. S., Jones, T. M., Abele, D. C., Obbens, E.**

Mal perforans and spina bifida occulta
Arch. Derm. 114: 404 - 405 (1978)

158. **Low, P. A., Walsh, J. C., Huang, C. Y., McLeod, J. G.**

The sympathetic nervous system in alcoholic neuropathy
A clinical and pathological study
Brain 98: 357 - 364 (1975)

159. **Mahrle, G., Runne, U., Orfanos, C. E.**

Sensorische Innervation und autonome Kontrolle der
menschlichen Epidermis
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273

160. **Markowitz, S. S., McDonald, C. J., Fethiere, W.,**

Kerzner, M. S.
Occupational acroosteolysis
Arch. Derm. 106: 219 - 223 (1972)

161. Mathis-Leger, J.

A propos d'un cas d'acropathie ulcéro-mutilante atypique
Thèse, Lille (1964)

162. Meyerson, L. B., Meier, G. C.

Cutaneous lesions in acroosteolysis
Arch. Derm. 106: 224 - 227 (1972)

163. Michel, U., Hornstein, O. P.

Akroosteopathia ulcero-mutilans der Füße
Dtsch. med. Wschr. 107: 169 - 175 (1982)

164. Mihara, M., Hashimoto, K., Kumakiri, M.

Intraepidermal free nerve endings relating to epidermal
melanocytes in spotted guinea pigs
J. Dermatol. 9: 63 - 72 (1982)

165. Mihara, M., Hashimoto, K., Kumakiri, M.

Intraepidermal free nerve endings in guinea pigs:
their relationship to epidermal keratinocytes
J. Dermatol. 9: 107 - 116 (1982)

166. Montagna, W.

Morphology of cutaneous sensory receptors
J. Invest. Derm. 69: 4 - 7 (1977)

167. Moretti, G.

The blood vessels of the skin
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten I, 1
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A., Gans, O.,
Steigleder, G. K.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1968)

168. Moschella, S. L.
The neurogenic skin diseases
in: Dermatology I
Moschella, S. L., Pillsbury, D. M., Hurley, H. J. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)
169. Moschella, S. L., Wire, G. E.
Sensory radicular neuropathy of the hereditary type
Arch. Derm. 94: 449 - 453 (1966)
170. Mumenthaler, M., Schliack, H.
Läsionen peripherer Nerven
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1977)
171. Munger, B. L.
Neural-epithelial interactions in sensory receptors
J. Invest. Derm. 69: 27 - 40 (1977)
172. Musger, A.
Melano - Phakomatosen
Hautarzt 14: 106 - 110 (1963)
173. Musger, A.
Was sind Phakomatosen?
Hautarzt 15: 151 - 156 (1964)
174. Nélaton, A.
Affection singulière des os du pied
Gaz. Hôp. Paris 25^e Année N° 4: 1 (1852)
175. Nélaton, A.
Mal perforant du pied
in: Elements de pathologie chirurgicale
5: 975 - 980 Paris (1858)

176. Neubert, H., Pambor, M.
Akropathia ulceromutilans. Beitrag zur Differentialdiagnose des Malum perforans
Dermatol. Monatsschr. 164: 101 - 107 (1978)
177. Neundörfer, B.
Ein Beitrag zur Alkoholpolyneuropathie
Fortschr. Neurol. Psychiat. 40: 270 - 286 (1972)
178. Neundörfer, B., Kuhn, H.
Familiäre Amyloidneuropathie vom portugiesischen Typ
Nervenarzt 46: 177 - 182 (1975)
179. Neundörfer, B.
Die diabetische Polyneuropathie aus neurologischer Sicht
Internist 25: 613 - 619 (1984)
180. Niebauer, G.
Nervensystem und allergisches Ekzem
Acta neuroveg. Suppl. 8: 1 - 104 (1962)
181. Niebauer, G., Erlach, E.
Innervation der Blutgefäße der menschlichen Haut
in: Wiener Symposium, S. Nr. 273
182. Niebauer, G.
Vegetative Endformation der Haut
in: Allgemeine Dermatologie I
Hrsg.: Korting, G. W.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)
183. Niedermeyer, E., Prokop, H.
Zum klinischen Bild der Alkohol-Polyneuritis
Arch. Psychiat. Nervenkr. 198: 274 - 286 (1959)

184. Ohta, M., Ellefson, R. D., Lambert, E. H., Dyck, P. J.
Hereditary sensory neuropathy, type II
Clinical, electrophysiologic, histologic, and biochemical
studies of a Quebec kinship
Arch. Neurol. 29: 23 - 37 (1973)
185. Orfanos, C. E., Mahrle, G.
Ultrastructure and cytochemistry of human cutaneous
nerves
J. Invest. Derm. 61: 108 - 120 (1973)
186. Partsch, H.
Hereditäre sensorische Neuropathie (Denny-Brown)
("Familiäre Akroosteolyse")
Wien. klin. Wschr. 82: 129 - 136 (1970)
187. Partsch, H.
Ulceromutilierende Neuropathien der unteren Extremitäten
Hautarzt 22: 283 - 289 (1971)
188. Partsch, H., Gebhart, W., Lassmann, G., Sluga, E.
Die verschiedenen Typen der sensorischen Neuropathie
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
189. Partsch, H.
Neuropathien vom ulzero-mutilierenden Typ
Vasa Suppl. 6 (1978)
190. Pastinszky, I., Rácz, I.
Die Hautsymptome der organischen Nervenkrankheiten
in: Hautveränderungen bei inneren Krankheiten II
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1974)
191. Pfeiffer, E. F.
Die pathogenetische Einteilung des Diabetes mellitus
als Basis von Therapieplan und Prognose
Dtsch. Ärzteblatt 79: 17 - 31 (1982)

192. Pinkus, F.

Die Entwicklungsgeschichte der Haut
in: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen
Hrsg.: Keibel, F., Mall, F. P., Lippincott, J. B.
S. Hirzel Verlag, Leipzig (1910)

193. Pinkus, H., Tanay, A.

Die Embryologie der Haut
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten
Ergänzungswerk I/1
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1968)

194. Planchon, B., Mussini, J.-M., Barrière, H.

Neuro-acropathie de Bureau-Barrière
Ann. Dermatol. Vénéréol. 109: 249 - 253 (1982)

195. Poiraud, R.-M.

Etude critique de 140 observations d'acropathie ulcéro-mutilante
Thèse, Nantes (1973)

196. Rad, M. von, Gelhard, H. R.

Alkohol und Malabsorption in der Genese peripherer und zentraler Nervenschäden
Dtsch. med. Wschr. 100: 1168 - 1171 (1975)

197. Raff, M., Santler, R.

Trophische Störungen der Haut
Wien. klin. Wschr. 87: 180 - 183 (1975)

198. Rau, G.

Sympathektomie
in: Angiologie
Hrsg.: Heberer, G., Rau, G., Schoop, W.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

199. Reichel, G. Reichel, G., Stahl, J., Mühlau, G.
Grundlagen und diagnostische Bedeutung der Elektromyographie in der Dermatologie
Derm. Mschr. 161: 81 - 88 (1975)
200. Rheinwald, J. G., Green, H.
Epidermal growth factor and the multiplication of cultured human epidermal keratinocytes
Nature 265: 421 - 424 (1977)
201. O'Riain, S.
New and simple test of nerve function in the hand
Br. med. J. 3: 615 - 616 (1973)
202. Ritz, O.
Zur Kenntnis der hypertrophischen Neuritis
Confin. neurol. 21: 257 - 271 (1961)
203. Roder, H., Sebastian, G.
Zur Ätiologie des Malum perforans pedis
Derm. Mschr. 157: 356 - 360 (1971)
204. Rook, A.
Neurotrophic ulcer
in: Textbook of Dermatology
Rook, A., Wilkinson, D. S., Ebling, F. J. G. Eds.
Blackwell scientific Publ., Oxford (1979)
205. Rowe, L., Dixon, W. J.
Clustering and control of mitotic activity in human epidermis
J. Invest. Derm. 58: 16 - 23 (1972)
206. Rudloff, M. J.
Un cas d'acropathie pseudosyringomyélique
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 62: 259 (1955)

207. Runne, U., Orfanos, C. E.
Tumor- und Arzneimittel - induzierte cutane Axon -
Dystrophie. Elektronenmikroskopischer Nachweis mutipler
lamellärer Körper
Arch. Derm. Res. 254: 55 - 66 (1975)
208. Runne, U., Orfanos, C. E.
Krankhafte Veränderungen kutaner Nerven und ihre Systematik. Entzündliche, degenerative und proliferativ-neoplastische Alterationen
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273
209. Rupec, M.
Mikroskopische und elektronenmikroskopische Anatomie der Haut
in: Allgemeine Dermatologie I
Hrsg.: Korting, G. W.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1980)
210. Russmann, L.
Symptomatik und Verlauf der Alkohol-Polyneuritis, dargestellt an Hand von 100 eigenen Beobachtungen
Dissertation, Köln (1970)
211. Sabin, T. D., Swift, T. R.
Leprosy
in: Peripheral Neuropathy II
Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.
W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)
212. Said, G. Landrieu, P.
Etude quantitative des fibres nerveuses isolées dans les polynévrites alcooliques
J. Neurol. Sci. 35: 317 - 330 (1978)

213. Said, G.

A clinicopathologic study of acrodystrophic neuropathies
Muscle & Nerve 3: 491 - 501 (1980)

214. Said, G.

Polyneuropathies axonales ascendantes progressives
Rev. Neurol. 137: 573 - 588 (1981)

215. Samuel, S.

Die trophischen Nerven
Leipzig 1860, zit. nach Sunderland, S. Sir Nr. 230

216. Samuel, S.

Allgemeine Pathologie der Trophoneurosen
in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie als Pathologische
Physiologie II
Verlag v. Ferd. Enke, Stuttgart (1878)

217. Sandri, R., Bruschi, M., Conte, L.

Le ulcere perforanti plantari nelle polineuriti alcooliche
Min. med. 67: 2919 - 2926 (1976)

218. Seignon, B.

Contribution à l'étude des acropathies ulcéro-mutilantes
et de leur pathogénie (à propos de 16 observations avec
artériographie)
Thèse, Reims (1972)

219. Servajean, M.-F.

Le mal perforant plantaire. A propos de 41 observations
Thèse, Lyon (1972)

220. Sherrington, C. S.

Trophic functions of the spinal cord

in: Schäfers's Textbook of physiology II

Pentland, Edinburgh (1900) zit. nach Sunderland, S. Sir
Nr. 230

221. Sinclair, D.

Normal anatomy of sensory nerves and receptors

in: The Physiology and Pathophysiology of the Skin
Jarrett, A. Ed.

Academic Press, London - New York (1973)

222. Sinclair, D.

Pathophysiology of cutaneous nerves

in: The Physiology and Pathophysiology of the Skin
Jarrett, A. Ed.

Academic Press, London - New York (1973)

223. Sinha, S. Munichoodappa, C. S., Kozak, G. P.

Neuro-arthropathy (Charcot joints) in diabetes mellitus
Medicine 51: 191 - 210 (1972)

224. Sluga, E.

Polyneuropathien

Schriftenreihe Neurologie, Band 14

Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1974)

225. Sluga, E.

Feinstrukturelle Veränderungen peripherer Nerven bei
Neuropathien unter besonderer Berücksichtigung der sen-
sorischen Neuropathien

in: Wiener Symposium, s. Nr. 273

226. Sluga, E., Mamoli, B., Pateisky, K.
Vergleichende bioptische und elektrophysiologische
Untersuchungen bei Polyneuropathien
Wien. klin. Wschr. 89: 113 - 122 (1977)
227. Smith, K. R.
The Haarscheibe
J. Invest. Derm. 69: 68 - 74 (1977)
228. Sorger, E., Mayr, N., Pehamberger, H.
Neurotrophische Ulzerationen im Trigeminiusbereich
Hautarzt 32: 423 - 424 (1981)
229. Spillane, J. D., Wells, C. E. C.
Acrodystrophic neuropathy
Oxford University Press, London - New York - Toronto
(1969)
230. Sunderland, S. Sir
Nerves and Nerve Injuries
Churchill Livingstone, Edinburgh - London - New York
(1978)
231. Scheid, W., Huhn, A.
Chronischer Alkoholismus: Alkoholpsychosen, Alkoholpoly-
neuritis und andere Schädigungen des Nervensystems
in: Almanach für Neurologie und Psychiatrie
Hrsg.: Schulte, W.
J. F. Lehmanns Verlag, München (1967)
232. Scheid, W.
Lehrbuch der Neurologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York (1980)

233. Schenck, E., Dietz, V.
Alkoholische Polyneuropathie
Elektrophysiologische und klinische Befunde bei 85 Patienten
Arch. Psychiat. Nervenkr. 220: 159 - 170 (1975)
234. Schirren, C.
Hautveränderungen bei inneren Erkrankungen
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten VIII
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1967)
235. Schliack, H., Schiffter, R.
Klinik der sogenannten vegetativen Schmerzen
in: Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems
Hrsg.: Sturm, A., Birkmayer, W.
Fischer, Stuttgart (1976)
236. Schmidt, R. F., Thews, G.
Physiologie des Menschen
Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York (1980)
237. Schmitz, R.
Nekrosen, Gangrän, Geschwüre
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten III
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1963)
238. Scholz, E., Wiethölter, H.
Symptomatische Therapie bei Polyneuropathien
Internist 25: 648 - 652 (1984)
239. Staal, A., Mechelse, K.
Hereditary sensory neuropathy, a new type
Hum. Genet. 42: 115 - 118 (1978)

240. Standl, E.

Der diabetische Fuß
in: Diabetologie in Klinik und Praxis
Hrsg.: Mehnert, H., Schöffling, K.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

241. Stanley, R. J., Puritz, E. M., Briggaman, R. A.,
Wheeler, C. E.

Sensory radicular neuropathy
Arch. Dermatol. 111: 760 - 762 (1975)

242. Starck, D.

Embryologie
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)

243. Starkey, R. H., Cohen, S., Orth, D. N.

Epidermal growth factor: identification of a new
hormone in human urine
Science 189: 800 - 802 (1975)

244. Staubesand, J.

Vasomotorische Nerven
in: Angiologie
Hrsg.: Heberer, G., Rau, G., Schoop, W.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

245. Steigleder, G. K.

Zur Innervation der Venenwand und der Haut
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273

246. Stockinger, L., Lassmann, H., Jurecka, W.

Zur Ultrastruktur cutaner Nerven
in: Wiener Symposium, s. Nr. 273

247. Storck, H., Schwarz, K., Müller-Sutter, T.
Acropathie ulcéro-mutilante Thévenard
Dermatologica 137: 312 (1968)
248. Struppler, A.
Fortschritte in der Erkennung und Beurteilung von
Funktionsstörungen peripherer Nerven
Münch. Med. Wschr. 51: 2647 - 2653 (1969)
249. Stüttgen, G.
Die normale und pathologische Physiologie der Haut
G. Fischer Verlag, Stuttgart (1965)
250. Stüttgen, G., Gazith, J.
Neurogene Transmitter in der menschlichen Haut
Wiener Symposium, s. Nr. 273
251. Stüttgen, G., Forssmann, W. G.
Pharmacology of the microvasculature of the skin
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten I, 4B
Hrsg.: Jadassohn, J., Marchionini, A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1981)
252. Tackmann, W., Minkenberg, R., Streng, H.
Correlation of electrophysiological and quantitative
histological findings in the sural nerve of man
J. Neurol. 216: 289 - 299 (1977)
253. Tackmann, W.
Hereditäre Polyneuropathien
Internist 25: 642 - 647 (1984)
254. Tappeiner, J.
Familiäre Akroosteolyse mit trophischen Hautgeschwüren
Wien. klin. Wschr. 76: 523 - 526 (1964)

255. Témime, P., Privat, Y. Laugier, J.-C., Follana, J.
Acropathie ulcéro-mutilante de Bureau et Barrière
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 80: 44 - 45 (1973)
256. Texier, L., Sarrat, L., Gauthier, O., Gauthier, Y.,
Saubens-Leloch
Acropathie ulcéro-mutilante unilatérale
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 79: 512 - 513 (1972)
257. Thévenard, A.
L'acropathie ulcéro-mutilante familiale
Rev. neurol. 74: 193 - 212 (1942)
258. Thévenard, A.
L'acropathie ulcéro-mutilante familiale
Acta neurol. belg. 53: 1 - 25 (1953)
259. Thies, W.
Haut und Nervensystem
in: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten,
Ergänzungswerk VIII
Hrsg.: Jadassohn, J., Gottron, H. A.
Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1967)
260. Thies, W.
Hautveränderungen bei Krankheiten des Nervensystems
Therapiewoche 20: 946 - 962 (1970)
261. Thivolet, J., Perrot, H.
A propos de 32 cas de maux perforants plantaires
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 77: 453 - 457 (1970)

262. Thomas, P. K.

Clinical features and differential diagnosis

in: Peripheral Neuropathy I

Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.

W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)

263. Thomas, P. K., King, R. H.

Peripheral nerve changes in amyloid neuropathy

Brain 97: 395 - 406 (1974)

264. Thomas, P. K., Eliasson, S. G.

Diabetic neuropathy

in: Peripheral Neuropathy II

Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.

W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)

265. Tredici, G., Minazzi, M.

Alcoholic neuropathy

An electron-microscopic study

J. Neurol. Sci. 25: 333 - 346 (1975)

266. Vésigné

zit. nach Spillane, J. D. und Wells, C. E. C., s. Nr. 229

Gaz. Hôp. civ. milit. Paris 25: 58 (1852)

267. Victor, M.

Polyneuropathy due to nutritional deficiency and
alcoholism

in: Peripheral Neuropathy II

Dyck, P. J., Thomas, P. K., Lambert, E. H. Eds.

W. B. Saunders Co., Philadelphia - London - Toronto
(1975)

268. **Vidmar, B., Laugier, P.**
Mal perforant plantaire
Therapeutische Umschau/Revue thérapeutique 35: 894 - 898
(1978)
269. **Walsh, J. C., Leod, J. G. Mc**
Alcoholic neuropathy. An elektrophysiological and histological study.
J. Neurol. Sci. 10: 457 - 469 (1970)
270. **Warembourg, H., Lekieffre, J., Ketelers, J.-Y., Théry, C., Peltier, J.-M.**
Les modifications du débit artériolaire digital au cours du syndrome de Bureau et Barrière
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 79: 79 - 84 (1972)
271. **Weddell, G., Cowan, M. A., Palmer, E., Ramaswamy, S.**
Psoriatic skin
Arch. Dermat. 91: 252 - 266 (1965)
272. **Whimster, I. W.**
Nerve supply as a stimulator of the growth of tissues, including skin
Brit. J. Derm. 95, Suppl. 14: 9 (1976)
273. **Wiener Symposium**
Struktur und Pathologie des Hautnervensystems
Hrsg.: Lassmann, G., Jurecka, W. Niebauer, G.
Verlag des Verbandes der wissenschaftlichen Gesellschaften Österreichs, Wien (1977)
274. **Wieser, S.**
Alkoholismus II: Psychiatrische und neurologische Komplikationen
Fortschr. Neurol. Psychiat. 33: 349 - 409 (1965)

275. **Wilkinson, J. D., Salter, D. C.**
Ulcerating and mutilating acropathy
Proc. roy. Soc. Med. 69: 513 - 515 (1976)
276. **Winkelmann, R. K., Breathnach, A. S.**
The Merkel cell
J. Invest. Derm. 60: 1 - 15 (1973)
277. **Winkelmann, R. K.**
The Merkel cell system and a comparison between it and
the neurosecretory or APUD cell system
J. Invest. Derm. 69: 41 - 46 (1977)
278. **Zimmermann, C. W., Langohr, H. D.**
Die alkoholische Polyneuropathie
Internist 25: 637 - 641 (1984)

8. Danksagung

Herrn Prof. Dr. G. Burg danke ich für die Überlassung des Themas, für die sorgfältige Durchsicht der Arbeit und für seine Vorschläge zur Überarbeitung.

Frau Dr. D. Burg bin ich für ihre wertvolle Hilfe bei der Einarbeitung in die neurologische Problematik und für ihre gleichbleibend freundliche und geduldige Unterstützung ganz besonders dankbar.

9. Lebenslauf

Am 13. April 1940 wurde ich in Tübingen als Sohn des Forstmeisters Helmut Kettner und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Bluthardt, geboren.

Nach Ablegen der Reifeprüfung am 6. März 1959 am Friedrich-List-Gymnasium in Reutlingen studierte ich Medizin und Psychologie in Tübingen, Hamburg und München. Am 16. Februar 1966 schloß ich das Medizinstudium mit der Ärztlichen Prüfung in München ab.

Die Bestallung als Arzt wurde mir am 20. März 1969 erteilt. Nach Abschluß der Medizinalassistentenzeit arbeitete ich als Praxisvertreter, dann als Mitarbeiter in einer Praxis für Innere Medizin und Röntgenologie in München vom 1. Januar 1971 bis 1. Januar 1973.

Vom 1. Mai 1973 bis zum 15. Januar 1986 war ich als Stationsarzt am Internen Krankenhaus Neuwittelsbach in München (Chefärztin Frau Dr. med. S. Schmidt) angestellt, wo ich meine Facharztausbildung vervollständigte. Die Anerkennung als Internist wurde mir am 12. März 1979 erteilt.

Berufsbegleitend erarbeitete ich mir am Ärztlichen Weiterbildungskreis der Münchner Akademie für Psychoanalyse die Qualifikation für die Zusatzbezeichnung Psychotherapie, die mir am 23. Oktober 1985 anerkannt wurde.

Seit dem 16. Januar 1986 bin ich als Oberarzt an der Inneren Abteilung der Kliniken im Theodor-Wenzel-Werk (Chefarzt Dr. med. P. Bayerl) in Berlin tätig.

